

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt  
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

## **D I S S E R T A T I O N**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

**„Sonographische Untersuchungen von fokalen nodulären  
Hyperplasien“  
Retrospektive Analyse der Sonomorphologie, Beobachtungen des  
natürlichen Verlaufes und prospektive Untersuchungen mit  
Echosignalverstärkern unter dem Einsatz der Power-Doppler-  
Sonographie und 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Tobias Schade

aus Bernau

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. W. Wermke

2. Prof. Ch. Görg

3. Prof. G. Seitz

eingereicht: 24.04.2002

Datum der Promotion: 18.11.2002

Alles ändert sich mit dem, der neben einem ist oder neben einem fehlt.

In Erinnerung an Timo.

## Inhalt

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1. Epidemiologie der fokalen nodulären Hyperplasie .....	7
1.2. Zielstellung und Fragen.....	8
<b>2. METHODIK.....</b>	<b>9</b>
2.1. Patienten .....	9
2.2. Diagnosesicherung .....	9
2.3. Sonomorphologische Befunde.....	10
2.3.1. Fundamentales B-Bild .....	10
2.3.2. Doppler-Verfahren.....	11
2.3.3. Signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie im 2 <sup>nd</sup> -Harmonic-Imaging Modus.	12
2.3.4. Untersuchungstechnik und Geräteeinstellung .....	13
2.4. Verlaufsbeobachtung.....	14
2.5. Statistik .....	15
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>16</b>
3.1. Allgemeine Aussagen .....	16
3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung .....	16
3.1.2. Beschwerdebild .....	16
3.1.3. Diagnosen der ersten sonographischen Untersuchung bei FNH .....	16
3.1.4. Lokalisation der FNH .....	17
3.1.5. Anzahl der FNH.....	18
3.1.6. Zweitumoren bei FNH-Nachweis.....	18
3.1.7. Beziehungen der FNH zur Organkontur der Leber .....	19
3.1.8. Kontakt der FNH zu benachbarten Organen .....	19
3.1.9. Maximaler Durchmesser und Größenänderungen der FNH.....	20
3.2. Sonomorphologie der FNH im fundamentalen B-Bild.....	22

3.2.1.	Echogenität des Leberparenchyms .....	22
3.2.2.	Echomuster der FNH .....	22
3.2.3.	Abgrenzbarkeit und Konturen der FNH .....	24
3.2.4.	Sonographische Merkmale der FNH .....	25
<b>3.3.</b>	<b>Dopplersonographische Untersuchungen bei fokaler nodulärer Hyperplasie....</b>	<b>28</b>
3.3.1.	Darstellung der Tumervaskularisation mit dem fundamentalen Doppler .....	28
3.3.2.	Dreidimensionale Rekonstruktion der Tumorgefäße (Power-Angiogramm).....	28
3.3.3.	Zusätzliche vaskuläre Besonderheiten .....	29
<b>3.4.</b>	<b>Dopplerspektralanalyse der Gefäße fokaler nodulärer Hyperplasien .....</b>	<b>29</b>
3.4.1.	Maximaler systolischer Fluß .....	29
3.4.2.	Enddiastolischer Fluß .....	30
3.4.3.	Resistenz- und Pulsatilitätsindex .....	30
<b>3.5.</b>	<b>Dopplersonographische Untersuchungen der FNH mit Echosignalverstärkern</b>	<b>33</b>
3.5.1.	Untersuchungen an Patienten mit bekannter FNH .....	33
3.5.2.	Prospektive Untersuchungen an Patienten mit unklaren Leberraumforderungen...	34
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1.</b>	<b>Klassifikation gutartiger solider Lebertumoren.....</b>	<b>40</b>
	<b>Epidemiologie der FNH .....</b>	<b>41</b>
<b>4.2.</b>	<b>Geschlechts- und Altersverteilung bei FNH.....</b>	<b>41</b>
<b>4.3.</b>	<b>Morphologie der FNH .....</b>	<b>42</b>
4.3.1.	Makroskopie .....	42
4.3.2.	Lage .....	43
4.3.3.	Anzahl der Tumoren.....	43
4.3.4.	Größe .....	44
4.3.5.	Mikroskopie.....	44
<b>4.4.</b>	<b>Pathogenese der FNH .....</b>	<b>47</b>
<b>4.5.</b>	<b>Der natürliche Verlauf der FNH .....</b>	<b>49</b>

<b>4.6.</b>	<b>Zweittumoren und andere assoziierte Erkrankungen bei FNH .....</b>	<b>53</b>
<b>4.7.</b>	<b>Klinisches Erscheinungsbild der FNH .....</b>	<b>53</b>
<b>4.8.</b>	<b>Komplikationen der FNH .....</b>	<b>54</b>
<b>4.9.</b>	<b>Diagnostische Verfahren .....</b>	<b>55</b>
4.9.1.	Anlaß der Diagnostik der FNH.....	55
4.9.2.	Histologische Diagnostik.....	55
4.9.3.	Laborchemische Untersuchungen.....	55
<b>4.10.</b>	<b>Bildgebende diagnostische Verfahren.....</b>	<b>55</b>
4.10.1.	Angiographie.....	55
4.10.2.	Szintigraphie .....	56
4.10.3.	Computertomographie.....	57
4.10.4.	Magnetresonanztomographie .....	59
4.10.5.	Konventionelle Sonographie .....	60
4.10.6.	Doppler-Sonographie .....	62
4.10.7.	Sonographische Darstellung mittels Echosignalverstärker .....	65
<b>4.11.</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung des sonomorphologischen Erscheinungsbildes der FNH und Empfehlungen für die Diagnostik .....</b>	<b>74</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>79</b>

## 1. Einleitung

Die nichtinvasive bildgebende Diagnostik des Abdomens erfolgt mit technologisch sich ständig verbessernden Untersuchungsmethoden wie Farb- und Power-Doppler-Sonographie, Spiral-CT oder MRT. Da auch niedergelassene Ärzte diese Techniken einsetzen, steigt die Anzahl zufällig entdeckter Leberraumforderungen.

### 1.1. Epidemiologie der fokalen nodulären Hyperplasie

Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) ist eine gutartige Läsion, deren Inzidenz mit etwa 10/100 000 nach den Hämangiomen an zweiter Stelle der benignen Leberraumforderungen liegt (WANLESS et al. 1985; ZOLLER und LIESS 1994).

Die FNH verhält sich weitestgehend asymptomatisch. Wegen ihrer guten Prognose erfordert sie keine Therapie. Daher ist eine Untersuchungsmethode mit hoher Treffsicherheit und geringer Patientenbelastung wünschenswert, die zudem kostengünstig und nichtinvasiv ist.

Goldstandard der Diagnostik von Lebertumoren ist die Histologie. Da gutartige Leberherde aber meist als asymptomatischer Zufallsbefund entdeckt werden, sie oft klein oder für eine Punktion ungünstig gelegen sind, erfolgt die Abklärung zunächst mit bildgebenden Verfahren. Choleszintigraphie und Magnetresonanztomographie (MRT) erreichen dabei die höchste Spezifität (CHERQUI et al. 1995; KURTARAN et al. 1997). LÜNING et al. (1991) sind der Meinung, daß die kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT) und Sonographie zur ausreichend sicheren Diagnosestellung nur in Kombination zu nutzen sind.

Die ausschließlich radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren sind strahlenbelastend und kostenaufwendig. Daher muß nach anderen Methoden gesucht werden. Es gilt, strahlenbelastende Techniken (Szintigraphie, Computertomographie) zu vermeiden, preiswerter als die MRT zu arbeiten und möglichst ein bereits etabliertes Verfahren zu verbessern. Dazu bietet sich die Sonographie an, besonders, da sie in der Primärentdeckung asymptomatischer Leberherde eine überragende Rolle spielt.

Nach HILFIKER (1992), GOLLI (1993) und UGGOWITZER (1999) lassen sich durch die fundamentale B-Bild-Sonographie keine pathognomonischen Merkmale für die FNH finden. Die Befunde heute verfügbarer hochauflösender Scanner gestatten, diese Meinung anzuzweifeln.

Aus der Farb-Doppler-Sonographie ist bekannt, daß sich die für die FNH typische radspeichenartige Gefäßarchitektur manchmal darstellen läßt. Wegen der geringen Gefäßdurchmesser intranodaler Arterien ist dieses charakteristische Bild im nativen B-Bild meist nicht erkennbar. Deshalb bietet es sich an, die FNH mit Echosignalverstärkern zu untersuchen.

Diese Mittel gestatten eine wesentlich höhere Auflösung perfundierter Blutgefäße als das fundamentale B-Bild.

Das Problem der fundamentalen Doppler-Sonographie liegt in der niedrigen Sensitivität und schwierigen Unterscheidung von Artefakten und langsamen Blutströmungen.

Die Kombination der Signalanalyse harmonischer Schwingungen mit Ultraschall-„Kontrastmitteln“ unter 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging oder der Pulsinversionstechnik gestattet vom physikalischen Ansatz her eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses bei gleichzeitiger Verringerung der Artefakte aus Gewebsbewegungen (WERMKE und GASSMANN 1998, BEISSERT et al. 2000). Durch die echosignalverstärkte Power-Doppler-Sonographie wird die Rückstreuamplitude des Blutes mittels injizierter Mikroblasen um 20 bis 30 dB erhöht. Dadurch lassen sich kleinere Gefäße nachweisen als mit der fundamentalen Methode und gleichzeitig sehr geringe Blutströmungen detektieren (WERMKE und GASSMANN 1998).

## **1.2. Zielstellung und Fragen**

Ziel der Untersuchung war es, die sonographischen Erscheinungsbilder der fokalen nodulären Hyperplasie und ihr Verhalten im natürlichen Verlauf zu beschreiben. Dabei sollten Neuentwicklungen sonographischer Technologien unter dem Einsatz von Echosignalverstärkern und deren diagnostische Wertigkeit beurteilt werden.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie ist die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit einer FNH?
2. Bevorzugen fokale noduläre Hyperplasien bestimmte Regionen der Leber?
3. Gibt es typische sonomorphologische Kriterien für eine FNH?
4. Wie verhalten sich die Größe und die Sonomorphologie der FNH im natürlichen Verlauf?
5. Welche zusätzlichen Aussagen zur B-Bild-Sonographie lassen sich durch die pw-Doppler-Sonographie und die Farb-Doppler-Sonographie über eine FNH treffen?
6. Existieren charakteristische Signalmuster für die FNH unter Einsatz von Echosignalverstärkern in der Power-Doppler-Sonographie unter 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging und wie hoch ist deren Nachweishäufigkeit?
7. Sind kontrastspezifische Perfusionsphasen abgrenzbar und wie häufig treten diese auf?
8. Gibt es Gemeinsamkeiten bei den Kontrastmittel einsetzenden Schnittbildverfahren in der Diagnostik der FNH?
9. Welche differentialdiagnostischen Probleme treten bei der FNH in der echosignalverstärkten Power-Doppler-Sonographie auf?



## **2. Methodik**

Die Beantwortung der aufgeworfenen Fragen erfolgte anhand von zwei retrospektiven, einer vergleichenden und einer prospektiven Studiengestaltung.

- Retrospektiv ausgewertet wurden fundamentale morphologische und dopplersonographische Befunde der FNH.
- Daran schloß sich eine vergleichende Untersuchung bekannter und gesicherter FNH-Fälle mit den Ergebnissen der echosignalverstärkten Power-Doppler-Sonographie an.
- Eingang in die prospektive Studie fanden 112 Patienten mit zunächst unklaren Leber Raumforderungen, die sich im weiteren Verlauf der Diagnostik als fokale noduläre Hyperplasien erwiesen.

### **2.1. Patienten**

Im Zeitraum von 1985 bis 2001 wurden in der Sonographieabteilung der ehemaligen Universitätsklinik für Innere Medizin und jetzigen Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Campus Charité Mitte) 161 Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien untersucht.

In 102 dieser Fälle (63%) war durch sonographische Verlaufskontrollen über einen Zeitraum bis zu maximal 14 Jahren die Beurteilung des Tumorverhaltens im natürlichen Verlauf möglich.

Alle Patienten sind vom gleichen Arzt mit über 20jähriger Sonographieerfahrung untersucht worden, wodurch die einheitliche Beschreibung morphologischer und hämodynamischer Kriterien garantiert ist.

### **2.2. Diagnosesicherung**

Als gesicherte Diagnose „fokale noduläre Hyperplasie“ gelten die Ergebnisse folgender Methoden:

- histologischer Befund,
- eindeutig formulierte Diagnose „FNH“ nach hepatobiliärer Funktionsszintigraphie, Magnetresonanztomographie, kontrastmittelgestützter Computertomographie oder Angiographie in Kombination mit der vom untersuchenden Arzt dieser Studie sonographisch gestellten Diagnose (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Übersicht zur Diagnosesicherung**

Anzahl der Patienten	Histologie	Szintigraphie	MRT	CT	Angiographie
43		43			
29	29				
25			25		
16		16		16	
16	16			16	
15		15	15		
6	6	6			
3		3	3	3	
2	2	2	2	2	
2	2		2	2	
2				2	2
1	1			1	
1	1		1	1	1
161	57	85	48	43	3

### 2.3. Sonomorphologische Befunde

#### 2.3.1. Fundamentales B-Bild

Zur Ermittlung sonomorphologischer Merkmale der FNH wurden die schriftlichen Befundberichte und alle archivierten Bilder ausgewertet. Anhand der seit 1993 elektronisch gespeicherten Bilddaten und der Hardkops (Multiformat-Röntgenfilme) zeitlich früher erfolgter Untersuchungen konnten die Leberläsionen von 161 Patienten hinsichtlich ihrer sonographischen Kriterien erneut begutachtet werden.

Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden eng verwandte Termini technici standardisiert.

Die Zuordnung hinsichtlich der Lokalisation der FNH erfolgte entsprechend der Lebersegmentanatomie.

Als Tumorgröße wurde immer der maximal gemessene Durchmesser gewertet. Es erfolgte keine Erfassung der Richtung des Diameters. Grundlage für die Ausgangsgröße bei Verlaufuntersuchungen waren stets die Angaben der ersten eigenen Ultraschalluntersuchung.

Die Einteilung der FNH-Echogenität erfolgte im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe in

- echoärmer,
- echoreicher,
- echogleich oder
- echokomplex.

Die Kontur der FNH wurde differenziert in

- lobuliert oder
- glatt.

Als „zentraler Narbenstern“ wurde eine innerhalb der Leberläsion zentral konfluierende, radspeichenartige echogene Struktur definiert.

Schmale echoreiche, glatt und kontinuierlich scharf abgrenzbare Randstrukturen sind als Kapsel bewertet worden.

Als „Halo“ wurde ein echoarmer peritumoraler Randsaum angesehen. Die Breite dieses Randsaumes blieb unberücksichtigt.

Von einer Verkalkung des Tumors wurde bei Darstellung sehr schalldichter Gebilde mit dorsalem Schallschatten bei adäquater Fokussierung ausgegangen.

### **2.3.2. Doppler-Verfahren**

Mittels pw-Doppler, Farb-Doppler und fundamentalem Power-Doppler erfolgte die Suche nach zuführenden Arterien und Gefäßsignalen innerhalb und im Randbereich der Raumforderungen.

Die Geräteeinstellung wurde so gewählt, daß mit niedrigem Wandfilter und geringer Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) zunächst nach venösen Gefäßen gefahndet werden konnte. In die Datensammlung sind nur solche Messungen eingeflossen, bei denen Farb- und Power-Doppler-Signale mittels pw-Doppler als eindeutig reproduzierbare Spektralkurven venöser Gefäße zu identifizieren waren. Die Suche nach arteriellen Gefäßen erfolgte danach unter kontinuierlicher Anhebung der PRF.

Als Standardeinstellungen bei der Aufzeichnung des Doppler-Flußspektrums wurden gewählt:

Transducer-Frequenz: 2,5-12MHz,

Wandfilter: 25–225Hz,

Schalleinfallswinkel:  $\theta < 30^\circ$ .

In die Bewertung der Hämodynamik gingen folgende winkelkorrigierte Flußgeschwindigkeiten ein:

- maximale systolische Flußgeschwindigkeit  $v_{sys}$ ,
- enddiastolische Flußgeschwindigkeit  $v_{dia}$ ,
- mittlere Flußgeschwindigkeit  $v_{mean}$ ,
- Resistenzindex **RI**,
- Pulsatilitätsindex **PI**.

Diese Werte wurden in der A. hepatica communis, A. hepatica propria, -dextra und -sinistra, in der zuführenden Tumorarterie und in den intraseptalen Gefäßen gemessen bzw. nach den unten gezeigten Formeln berechnet.

Anhand der beiden Indizes RI und PI lassen sich Aussagen zum Gefäßwiderstand und zur Pulsatilität unabhängig vom Winkel des Schallstrahls zum Blutfluß treffen. In der Auswertung wurden die jeweils niedrigsten Werte berücksichtigt.

- - Resistenz- oder Pourcelot Index (RI)  $RI = (v_{sys} - v_{dia})/v_{sys}$
- - Pulsatilitätsindex (PI)  $PI = (v_{sys} - v_{dia})/v_{mean}$

### 2.3.3. Signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie im 2<sup>nd</sup>-Harmonic-Imaging Modus

Für die signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie wurde das Untersuchungsgerät mit einer von W. Wermke, dem Physiker B. Gassmann (Helios-Klinikum Berlin-Buch) und Ingenieuren der Firma ATL entwickelten Forschungssoftware im 2<sup>nd</sup>-Harmonic-Modus unter zeitweiliger Zuschaltung des Power-Dopplers betrieben (WERMKE und GASSMANN 1998).

Dazu injizierte der Untersucher je nach dem Körpergewicht des Patienten als intravenösen Bolus Levovist® (Firma Schering AG, Berlin) in einer Konzentration von 300 mg/ml (Körpergewicht  $\geq 75$  kg: 4g,  $< 75$  kg: 2,5 g).

Die Kontrastuntersuchungen wurden auf einem BETACAM-Rekorder aufgezeichnet, wobei die geräteinterne Uhr der zeitlichen Zuordnung des Signalablaufes diene.

Das Doppler-Fenster wurde so klein gewählt, daß der komplette Tumor und zusätzlich nur ein peritumoraler Saum normalen Lebergewebes von maximal 2 cm Breite vom Dopplerstrahl erfasst wurden. Dadurch kann die Zerstörung intravasaler Mikroblasen verringert werden. Aus dem gleichen Grund wurde im getriggerten Sendemodus untersucht: Die ersten 20 Sekunden nach Bolusbeginn erfolgten unter permanenter Beschallung der Tumorregion. Damit ist gesichert, daß die arterielle Phase visuell komplett zu verfolgen ist. Während dieser Zeit kann

die Blasenzerstörung im Schallfeld wegen der hohen arteriellen Strömungsgeschwindigkeit und dem vergleichsweise geringen Gesamtgefäßquerschnitt vernachlässigt werden.

Die Einflußfaktoren auf die verfügbare Mikroblasenkonzentration ändern sich in der kapillären, besonders aber portalvenösen Phase. Jetzt sinkt die Strömungsgeschwindigkeit, während der Querschnitt des kapillären Gefäßsystems enorm ansteigt. Folge ist ein zeitlich längeres und hochkonzentriertes Verweilen von Mikroblasen im Schallfeld, die explosionsartig zerstört werden und für eine längere Betrachtung keine ausreichenden Konzentrationen mehr besitzen. Die Einschallzeiträume in der kapillären und portalen Phase betrugen maximal 2-3 Sekunden mit etwa 10 Sekunden langen Sendepausen. Der gesamte „Kontrast“-Beurteilungszeitraum nach Bolusbeginn endete nach der 180. Sekunde post injectionem.

Das Verhalten des Leberherdes wurde innerhalb der verschiedenen Phasen der Leberdurchblutung beurteilt (WERMKE und GASSMANN 1998):

- Früharterielle Phase (8–14 s p.i.),
- Arterielle Phase (15–20 s p.i.),
- Kapilläre Phase (21–35 s p.i.),
- Portalvenöse Phase (36–90 s p.i.),
- Spätphase (> 90 s p.i.).

Im Bedarfsfall konnte die echosignalverstärkte Sonographie mit der gleichen bzw. der nächst höheren Dosis wiederholt werden. Die Zweituntersuchung erfolgte erst nach weitestgehender Zerstörung der Mikroblasen mittels permanenter Schalleinstrahlung auf das Herz oder die Aorta abdominalis (frühestens 10 Minuten nach der ersten Bolusapplikation). Gründe für Wiederholungsuntersuchungen waren u.a. ein unsicheres Kontrastergebnis, technische Probleme mit der Geräteeinstellung, eine unzureichende Tumorfokussierung im Schallfeld wegen Veratmung, Fragen der Reproduzierbarkeit der Kontrastphänomene zur Abgrenzung von Bewegungsartefakten und die Differenzierung von Artefakten durch mitgeteilte kardiale Pulsationen (z.B. bei herznaher Lage der Läsionen in den Segmenten I, II oder VIII).

#### **2.3.4. Untersuchungstechnik und Geräteeinstellung**

Die Sonographie begann zunächst mit dem B-Bild. Anschließend erfolgte die Untersuchung mit der fundamentalen und der echosignalverstärkten Power-Doppler-Sonographie unter 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging. Die Signalanalyse startete mit der Applikation des Echosignalverstärkers und dauerte ca. 4 Minuten. Für die signalverstärkten Untersuchungen kamen ein 2-5 MHz-Scanner und Ultraschallgeräte vom Typ HDI 3000 bzw. HDI 5000 (Advanced Technology Laboratories, USA) mit einer speziellen Software für Untersuchungen unter den Bedingungen

von 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging zum Einsatz. Um eine optimale Bildqualität zu erreichen, wurden dazu am Ultraschallgerät folgende Einstellungen der Parameter gewählt:

- Niedrige Pulsrepetitionsfrequenz (PRF), um die Mikrobläschen nicht frühzeitig durch die Schallwellen zum Platzen zu bringen („bubble noise“).
- Reduzierte Sendeleistung, um das Platzen der Mikrobläschen zu verringern und die Detektion der harmonischen Frequenzantwort des Geräte-Signalverstärkers zu erhöhen. Die Sendeleistung muß allerdings dennoch hoch genug sein, um akustisch stimulierte akustische Emissionen (ASAE) in den Kapillaren entstehen zu lassen.
- Reduzierte Energie pro Puls; die TI-Werte liegen im 2<sup>nd</sup>-Harmonic-Modus deutlich unterhalb der Werte des Fundamentalmodus (TI = thermischer Index: Verhältnis des zeitlichen Schallenergiemittelwertes im Fokuspunkt zur Energie, die nötig ist, die dortige Gewebetemperatur um 1°C zu erhöhen).
- Reduzierte Verstärkerleistung, um „blooming“ (artifizuell verbreitert erscheinende Gefäßdurchmesser) zu verhindern.
- Angehobene Persistenz, um ein Nachleuchten der ASAE aus den Kapillaren zu ermöglichen.
- Angehobene Priorität.
- Herabgesetzter Wandfilter.

Untersuchungen unter Pulsinversion erfolgten am Hochleistungsscanner HDI 5000 mit einer eigens für dieses Verfahren vorhandenen Software. Dabei wurde der mechanische Index MI zwischen 0,16 und 0,26 variiert.

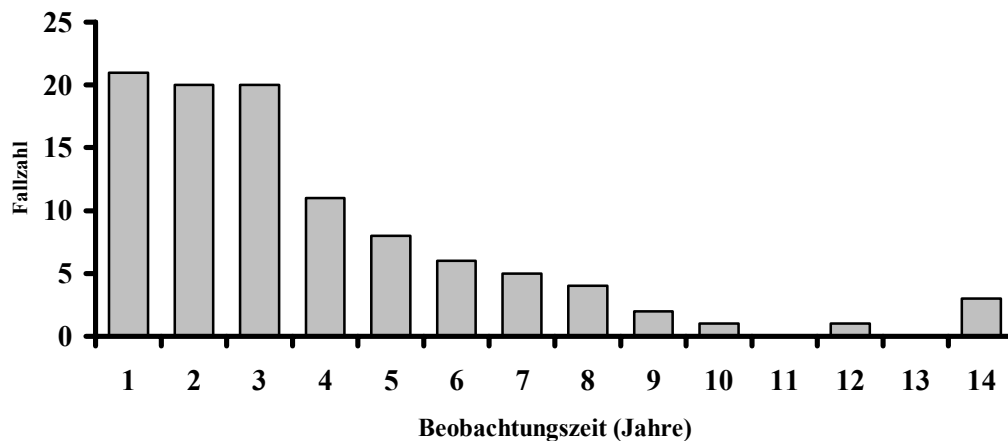
#### **2.4. Verlaufsbeobachtung**

102 der Patienten (63,4%) wurden im Median 27, im Mittel 39 Monate (Spannweite 2 bis 172 Monate) verlaufskontrolliert.

21 Patienten hatten eine Verlaufskontrolle, die ein Jahr nach der ersten Sonographie stattfand.

40 Patienten konnten zwischen zwei und drei Jahren beobachtet werden.

41 Patienten wurden vom Untersucher länger als drei Jahre betreut. Der längste Zeitraum betrug 14 Jahre (Abb. 1).



**Abb. 1: Beobachtungszeitraum der Verlaufsgruppe.**

## 2.5. Statistik

Die Daten dieser Studie wurden mit dem Programm Access® '97 gesammelt. Auswertungen und statistische Berechnungen erfolgten mit dem Programmpaket SPSS® (Version 9.0).

Die sonomorphologische Beurteilung fokaler nodulärer Hyperplasien im B-Bild fand retrospektiv statt. In der statistischen Aufarbeitung wurden nur solche morphologischen Charakteristika berücksichtigt, die schriftlich eindeutig erwähnt und auf den gespeicherten oder den Akten beigefügten Bildern sicher zu beurteilen sind. Dadurch erklärt sich die unterschiedliche Anzahl ausgewerteter Charakteristika.

Nach retrospektiver Auswertung der Daten von 26 Patienten mit einer FNH, die unter Echo-signalverstärker untersucht wurden, erfolgte die prospektive Datenanalyse von 112 anderen Fällen, bei denen die signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie Anwendung fand.

Die Änderung des Tumordurchmessers im natürlichen Verlauf der FNH wurde mittels t-Test für gepaarte Stichproben auf Signifikanz geprüft.

Für den Vergleich der Daten innerhalb verschiedener Gruppen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Beobachtete Merkmale sind hinsichtlich ihrer Verteilung mittels Chi-Quadrat-Test untersucht worden.

Als Werte des Signifikanzniveaus wurden definiert: Irrtumswahrscheinlichkeit

- $p \geq 0,05$  nicht signifikant,
- $p < 0,05$  signifikant,
- $p < 0,001$  hoch signifikant.

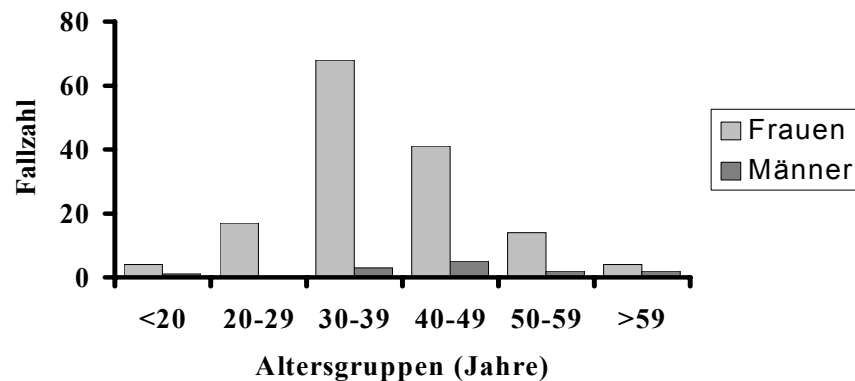
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Aussagen

##### 3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Ausgewertet wurden 161 Patienten, deren mittleres Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung  $39 \pm 10$  Jahre betrug (Range 15-76 Jahre).

148 aller Fälle mit FNH waren Frauen (91,9%, Abb. 2).



**Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung.**

##### 3.1.2. Beschwerdebild

84,5% der Patienten waren beschwerdefrei oder machten keine Angaben. Bei 15,5% der Fälle erfolgte die Sonographie wegen Druckgefühl oder Schmerzen im rechten Oberbauch.

##### 3.1.3. Diagnosen der ersten sonographischen Untersuchung bei FNH

Die sonographischen Diagnosen der ersten Untersuchung sind in Tabelle 2 dargestellt. 95% aller FNH wurden auf Anhieb richtig erkannt. In keinem Fall wurde eine FNH als bösartiger Tumor fehlinterpretiert.

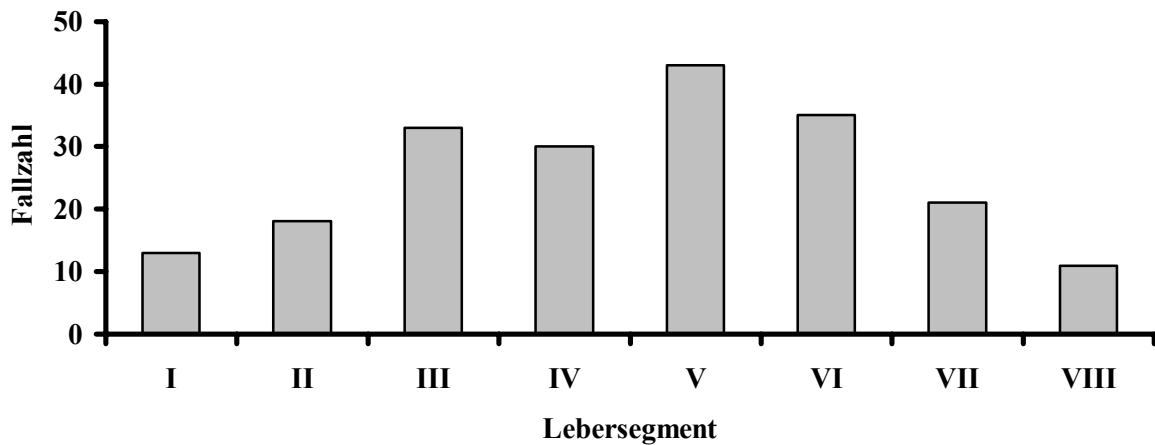
**Tabelle 2: Sonographische Erstdiagnosen bei 161 fokalen nodulären Hyperplasien**

Ultraschalldiagnose	Anzahl	
	n	%
<b>Sichere Diagnose: FNH</b>	153	95,0
<b>Nicht entscheidbar: FNH oder Leberadenom</b>	5	3,1
<b>Verdachtsdiagnose: Leberadenom</b>	2	1,2
<b>Verdachtsdiagnose: Benigner Lebertumor</b>	1	0,6



### 3.1.4. Lokalisation der FNH

67 Hyperplasien befanden sich ausschließlich im linken Leberlappen inklusive des Lobus caudatus (41,6%). Im rechten Leberlappen waren 86 Tumoren (53,4%) gelegen. Ein interlobäres Auftreten wurde in acht Fällen (5,0%) registriert. Damit bestand keine signifikante Bevorzugung eines Leberlappens. **Abbildung 4** lässt die topographische Verteilung der FNH auf die einzelnen Segmente erkennen.



**Abb. 3: Topographische Verteilung der FNH auf die Lebersegmente.**

Die Segmente III, IV, V und VI waren signifikant häufiger betroffen als die Segmente I, II und VII. In Abhängigkeit vom Geschlecht fand sich innerhalb der Gruppe aller untersuchten Frauen ebenfalls eine entsprechende Verteilung. Bei den Männern gab es keine eindeutige Bevorzugung eines bestimmten Segments. Auch in Bezug auf das Alter ergaben sich keine signifikanten Abhängigkeiten.

20% aller FNH waren segmentübergreifend angelegt (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Anzahl der betroffenen Lebersegmente**

Anzahl der betroffenen Segmente	Anzahl der Patienten	
	n	%
1	128	79,5
2	27	16,8
3	2	1,2
4	4	2,5

### 3.1.5. Anzahl der FNH

Bei 45 Patienten (28,0%) traten gleichzeitig mehrere FNH auf. **Tabelle 4** zeigt die Anzahl der beobachteten Läsionen je Patient.

**Tabelle 4: Häufigkeit multipler FNH bei 161 Patienten**

FNH-Anzahl pro Patient	Häufigkeit	
	n	%
1	116	72,0
2	22	13,6
3	12	7,5
4	4	2,5
5	1	0,6
6	3	1,9
>7	3	1,9

### 3.1.6. Zweittumoren bei FNH-Nachweis

Bei 33 Patienten (20,5%) waren neben der FNH zusätzliche Raumforderungen innerhalb des Leberparenchyms nachweisbar, die nicht einer fokalen nodulären Hyperplasie entsprachen (**Tab. 5** und **Abb. 5**).

**Tabelle 5: Vorkommen von Zweittumoren**

Zweittumor	Häufigkeit	
	n	%
Hämangiom	23	14,3
Dysontogenetische Zyste	9	5,6
Adenom	1	0,6



**Abb. 4: Gleichzeitiges Auftreten einer FNH und eines Hämangioms im rechten Leberlappen**

### 3.1.7. Beziehungen der FNH zur Organkontur der Leber

Bei 108 Patienten lag der Tumor subkapsulär, das heißt, er erreichte oder überragte die Leberkonturen (67,1%). Fünf Tumoren pendulierten am Leberrand (3,1%). 42 Knoten befanden sich intraparenchymatös ohne Kontakt zur Leberkapsel (26,1%, **Tab. 6**).

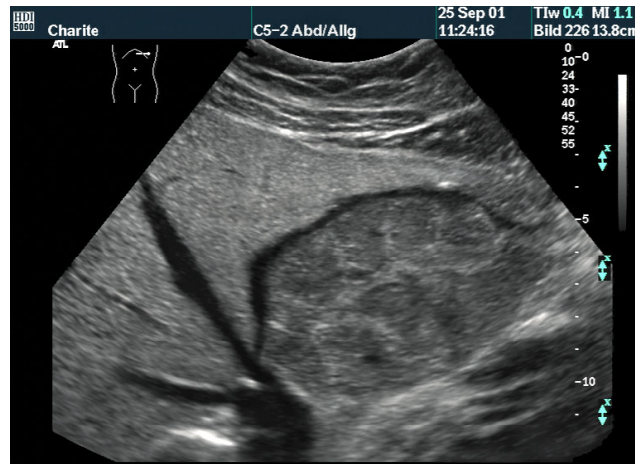
Die Durchmesser der zentral gelegenen Raumforderungen betrugen im Mittel  $44,4 \pm 24,9$  mm. Diese waren hochsignifikant kleiner als die subkapsulär gelegenen Tumoren (Mittelwert:  $68,6 \pm 29,8$  mm).

**Tabelle 6: Beziehungen zu den Organkonturen bei 155 fokalen nodulären Hyperplasien**

Lage der FNH	Fallzahl	
	n	%
vom Lebergewebe eingeschlossen	42	26,1
subkapsuläre Lage	108	67,1
pendulierender Tumor	5	3,1
keine Angabe	6	3,7

### 3.1.8. Kontakt der FNH zu benachbarten Organen

Bei 30,4% der Raumforderungen war ein enger Kontakt bzw. eine Verdrängung benachbarter Organe und Strukturen vorhanden. Zu diesen zählten in 24 Fällen die Gallenblase bzw. der Gallengang (14,9%), die rechte, mittlere oder linke Lebervene bei 21 Patienten (13,0%), die Vena cava inferior sowie die Pfortader in 11 Fällen (6,8%). Zweimal war die rechte Niere im Kontakt mit einer FNH (1,2%, Abb. 5).

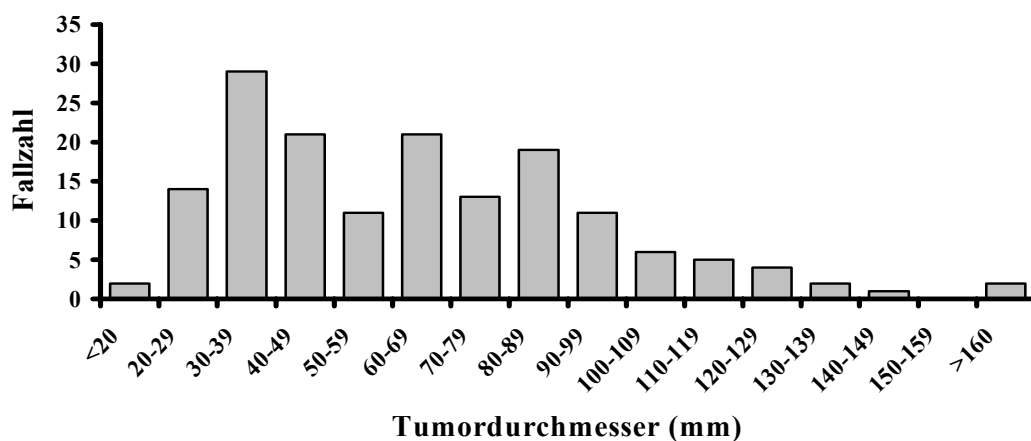


**Abb. 5: Die Organkontur hervorwölbende FNH mit Pelottierung des Stammes der V. hepatica sinistra**

### 3.1.9. Maximaler Durchmesser und Größenänderungen der FNH

#### 3.1.9.1. Ausgangsgröße

Der mittlere Durchmesser aller FNH betrug  $63 \pm 31$  mm (Range 17-200, Median 60 mm). Die Größenverteilung ist in Abb. 6 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Durchmessern der Raumforderungen in Abhängigkeit vom Geschlecht oder der Einnahme von Kontrazeptiva wurde nicht beobachtet.



**Abb. 6: Größenverteilung der 161 fokalen nodulären Hyperplasien.**

#### 3.1.9.2. Größenänderungen der FNH im natürlichen Verlauf

Im Beobachtungszeitraum von maximal 14 Jahren ergab sich bei 69 von 102 Tumoren eine Größenänderung von mehr als 10% in Bezug auf den Ausgangswert. Dabei schrumpfte die Raumforderung in 52 Fällen (51,0%). Bei 17 Patienten (16,7%) wuchs die FNH. In den übrigen 33 Fällen (32,3%) war keine wesentliche Änderung zu beobachten.

**Tabelle 7** zeigt die prozentualen Größenänderungen aller FNH, die im Verlauf kleiner wurden.

**Tabelle 7: Abnahme der Tumorgroße von 79 FNH in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum**

Abnahme von der Ausgangsgröße %	Fallzahl n	Beobachtungszeitraum Monate
0	17	2 – 34
1-10	10	4 – 27
11-20	15	8 – 91
21-30	9	23 – 68
31-40	10	25 – 96
41-50	12	22 – 172
51-60	4	81 – 156
61-70	1	139
71-80	1	54

In **Tabelle 8** sind die Größenänderungen der FNH dargestellt, die im Beobachtungszeitraum gewachsen sind.

**Tabelle 8: Zunahme der Tumorgroße von 23 FNH in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum**

Zunahme von der Ausgangsgröße %	Fallzahl n	Beobachtungszeitraum Monate
1-10	6	8-61
11-20	12	6-55
21-30	1	12
31-40	3	7-110
41-50	0	
51-60	0	
61-70	1	37

### 3.2. Sonomorphologie der FNH im fundamentalen B-Bild

#### 3.2.1. Echogenität des Leberparenchyms

Der Fettgehalt der Leberzellen hat Auswirkungen auf Reflexion, Beugung und Streuung von Schallwellen. Deshalb führt eine Parenchymverfettung zur Änderung der Echogenität aller soliden Leberraumforderungen. Die Beurteilung der Leberechogenität erfolgte nach Haupt- und Nebenkriterien. Das Hauptkriterium ist eine

- geringere Echogenität des Nierenparenchyms im Vergleich zum Lebergewebe.

Nebenkriterien sind:

- unscharfe oder schlecht erkennbare Gefäßwände der Leber- und Portalvenen,
- unscharfe oder schlecht erkennbare Ligamenta oder Fissuren der Leber (Ligamentum venosum Arantii, Ligamentum teres, Fissura interlobaris),
- abgerundete Leberränder,
- unscharfe Dorsalkonturen beider Leberlappen.

Eine Parenchymverfettung lag vor, wenn das Haupt- und mindestens zwei Nebenkriterien nachweisbar waren.

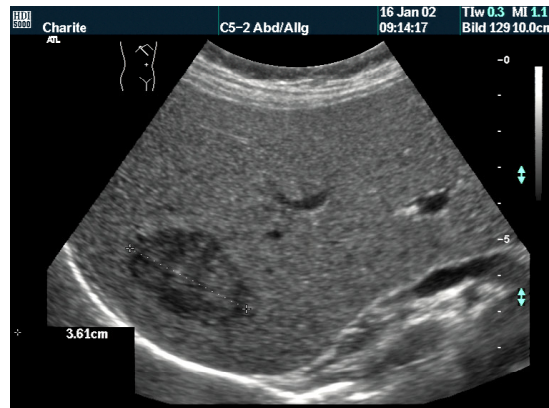
115 Patienten (71,4%) wiesen demnach ein normales Leberparenchym auf. Bei 43 Patienten (26,7%) wurde eine Verfettung des Organs beschrieben.

#### 3.2.2. Echomuster der FNH

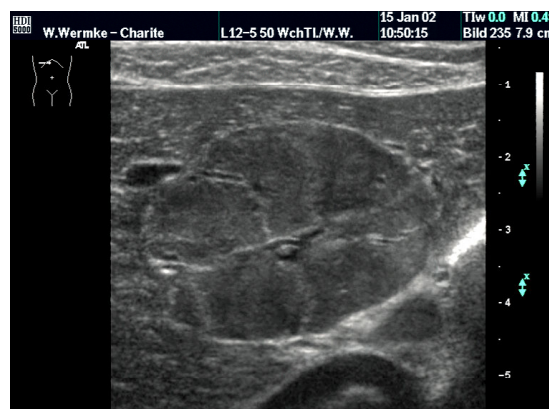
Aussagen über die Echostruktur des Tumors lassen sich aus der **Tabelle 9** entnehmen.

**Tabelle 9: Echogenität von 161 fokalen nodulären Hyperplasien**

Echogenität der FNH	Fallzahl	
	n	%
echoarm	85	52,8
echoreich	40	24,8
echogleich	32	19,9
echokomplex	4	2,5



**Abb. 7: Echoarme FNH im rechten Leberlappen bei Parenchymverfettung**

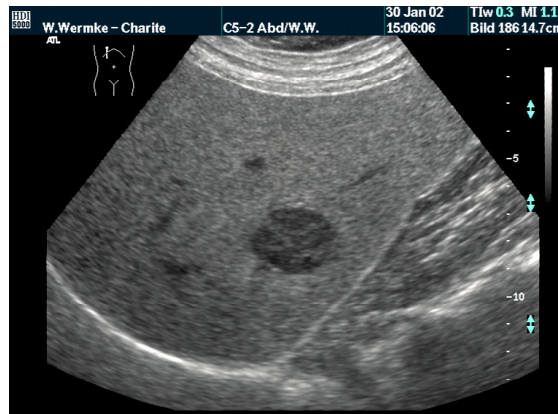


**Abb. 8: Echoarme FNH im linken Leberlappen bei normaler Parenchymechogenität**

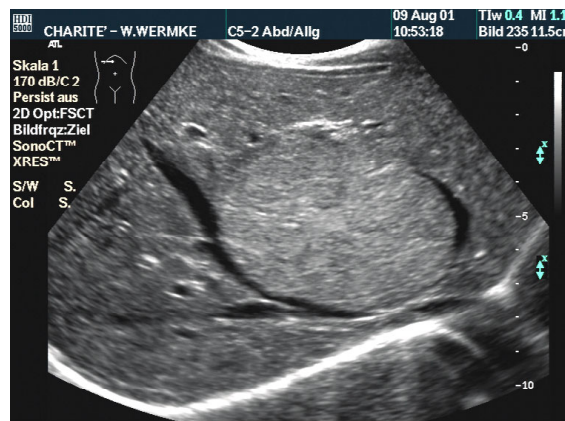
Bei einer Verfettung des umgebenden Leberparenchyms stieg der Anteil der echoarmen Läsionen auf 93%. Zusätzlich variierte die Echogenität in Abhängigkeit von der Tumorgroße (Tab. 10, Abb. 7 bis Abb. 10).

**Tabelle 10: Echogenität der FNH in Abhängigkeit von der Tumorgroße**

Echogenität	Tumordurchmesser < 60 mm	Tumordurchmesser ≥ 60 mm
echoarm	61%	45%
echogleich	8%	31%
echoreich	27%	23%
echokomplex	4%	1%



**Abb. 9: Zentral gelegene echoarme FNH in einer Fettleber**



**Abb. 10: Zentral gelegene echoreiche FNH mit Verdrängung der Lebervenenstämme**

Bei 17 von 102 Patienten (16,7%) traten während des Beobachtungszeitraumes Veränderungen des Echomusters der FNH auf. 15 FNH wurden echoreicher, zwei Läsionen reflexärmer. Bei 31 Läsionen (30,4%) wurden in Verlaufsuntersuchungen degenerative Veränderungen festgestellt (Gefäßverödungen, Vergrößerung des Narbenanteiles und/oder Verkalkungsnachweis). Bei einem Patienten mit einer ursprünglich 40 mm großen FNH war die Läsion nach fünfjährigem Verlauf sonographisch nicht mehr abgrenzbar.

### 3.2.3. Abgrenzbarkeit und Konturen der FNH

Bei 152 Patienten war die Tumorkontur lobuliert (94,4%). Vier Raumforderungen stellten sich glatt dar (2,5%). 137 Läsionen (85,1%) zeigten sich scharf begrenzt (Abb. 12). 17 Raumforderungen (10,6%) waren primär unscharf, zwei weitere wurden als zunehmend schlechter abgrenzbar beschrieben. In einem Fall stellte sich eine vormals unscharfe Struktur nach mehreren Jahren deutlicher dar.



### 3.2.4. Sonographische Merkmale der FNH

#### 3.2.4.1. Narbenstern

155 FNH (96,3%) ließen in ihrer Sonomorphologie eine zentral konfluierende Narbe erkennen („Narbenstern“, und Abb. 12). Bei sechs Tumoren (3,7%) war dieser nicht nachweisbar.

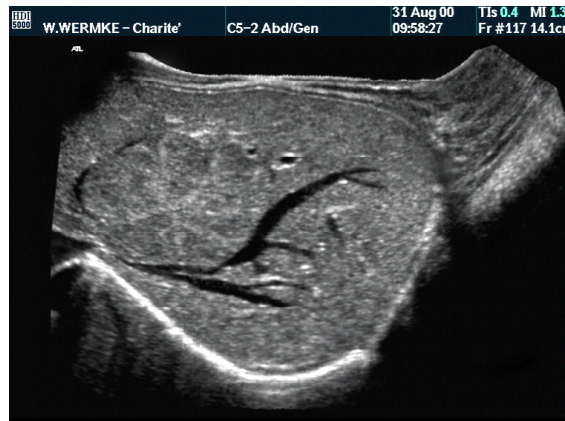


Abb. 11: Echogleiche FNH mit Narbenstern



Abb. 12: Scharf abgrenzbare FNH mit lobulierter Kontur und zentralem Narbenstern

#### 3.2.4.2. Intratumorale Verkalkungen

Bei 11 Patienten (6,8%) wurde anlässlich der ersten sonographischen Untersuchung eine FNH-Verkalkung beschrieben. 13 weitere Herde (8,1%) zeigten erst nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von  $5,2 \pm 2,4$  Jahren Kalk innerhalb der FNH.

#### 3.2.4.3. Kapselnachweis bzw. Halozeichen

Ein kapselähnlicher glatter, schmaler und echoreicher Randsaum wurde nur bei zwei aller Patienten festgestellt (1,2 %). Ein als Halo bzw. Pseudohalo bezeichneter echoarmer Rand ließ sich bei 35 Patienten nachweisen (21,7%).

#### **3.2.4.4. Distale Schallverstärkung**

In 21 Fällen (13,0%) verursachte der Tumor im B-Bild eine distale Schallverstärkung, die in der Hälfte dieser Fälle jedoch nur schwach ausgeprägt war.

In **Tabelle 11** sind die sonomorphologischen Kriterien der FNH zusammenfassend aufgelistet.

**Tabelle 11: Sonomorphologische Merkmale der FNH (n=161)**

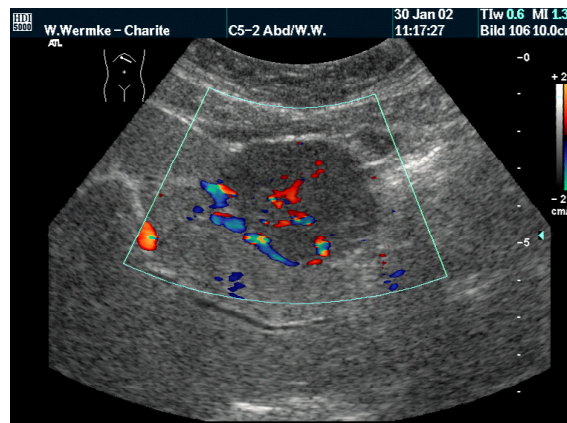
Morphologisches Merkmal	Fallzahl	
	N	%
<i>Leberparenchym</i>		
unauffällig	115	71,4
verfettet	43	26,7
keine Angabe	3	1,9
<i>Echogenität</i>		
echoarm	85	52,8
echoreich	40	24,8
echogleich	32	19,9
echokomplex	4	2,5
<i>Abgrenzbarkeit</i>		
scharf	137	85,1
unscharf	17	10,6
keine Angabe	4	2,5
<i>Änderung der Abgrenzbarkeit im zeitl. Verlauf</i>		
zunehmend unscharf	2	1,2
zunehmend scharf	1	0,6
<i>Kontur</i>		
lobuliert („blumenkohlartig“)	152	94,4
glatt	4	2,5
keine Angabe	5	3,1
<i>Zentraler Narbenstern</i>		
vorhanden	155	96,3
nicht vorhanden	6	3,7
<i>Intratumorale Verkalkung</i>		
vorhanden im Erstbefund	11	6,8
Auftreten im Verlauf	13	8,1
nicht vorhanden	137	85,1
<i>Echoreicher kapselartiger Saum</i>	2	1,2
<i>Echoarmes Halo</i>	35	21,7
<i>Distale Schallverstärkung</i>		
deutlich	11	6,8
diskret	10	6,2
<i>Bezug zur Organgrenze</i>		
zentral intraparenchymatös	42	26,1
subkapsulär	108	67,1
pendulierend	5	3,1
keine Angabe	6	3,7
<i>Kontakt zu benachbarten Organen</i>		
Gallenblase bzw. Gallengang	24	14,9
Vena cava inferior	11	6,8
Lebervenen	21	13,0
Pfortader	11	6,8
rechte Niere	2	1,2
nicht vorhanden	112	69,6

### 3.3. Dopplersonographische Untersuchungen bei fokaler nodulärer Hyperplasie

#### 3.3.1. Darstellung der Tumervaskularisation mit dem fundamentalen Doppler

In 154 Fällen (95,6%) konnten mit dem fundamentalen pw- oder dem Farb-Doppler Aussagen über den Gefäßgehalt der FNH getroffen werden. Danach waren 149 Läsionen „gefäßreich“ (96,7%). Als „gefäßarm“ wurden fünf Raumforderungen (3,1%) eingeordnet (). In sieben Läsionen, die zu Beginn der Untersuchung noch eine Hypervaskularisation aufwiesen, waren nach  $84 \pm 31$  Monaten nur noch rarifizierte Gefäßsignale nachweisbar.

Bei 14 Patienten mit einem mittleren Durchmesser der FNH von  $92 \pm 27$  mm erfolgte die Ausmessung des Kalibers der zuführenden Arterie. Deren mittlerer Gefäßdurchmesser lag bei  $5,2 \pm 1,2$  mm. In 41 weiteren Fällen wurde der Diameter des zuführenden Gefäßes als „auffallend kräftig“ beschrieben.



**Abb. 13: Darstellung des Gefäßreichtums einer FNH mit dem Farb-Doppler**

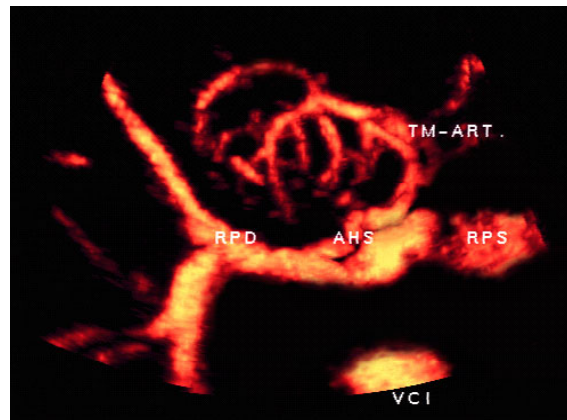
#### 3.3.2. Dreidimensionale Rekonstruktion der Tumorgefäße (Power-Angiogramm)

Von 116 Patienten wurden die fokalen nodulären Hyperplasien mit der dreidimensionalen Power-Angiographie untersucht („Volumen-Scan“). Dabei konnten in 105 Fällen (90,5%) folgende für die FNH als „typisch“ klassifizierten Befunde erhoben werden:

- Der Gefäßbaum entspringt aus einer, sehr selten aus zwei zuführenden Arterien („feeder“).
- Die zuführende Arterie verzweigt sich knotenpunktartig am Tumorrand bzw. radspeichenartig im Tumorzentrum.
- Bei knotenpunktartiger Gefäßaufzweigung umfassen Tumorsegmentarterien korbformig die Hyperplasien und ziehen dann unter astartiger Aufzweigung in das Tumorzentrum.
- Bei zentraler radspeichenförmiger Aufzweigung des Hauptgefäßes folgen die Tumorsegmentarterien den Narbensepten und verzweigen sich innerhalb der Knoten von zentral nach peripher (Abb. 14 und Abb. 15).

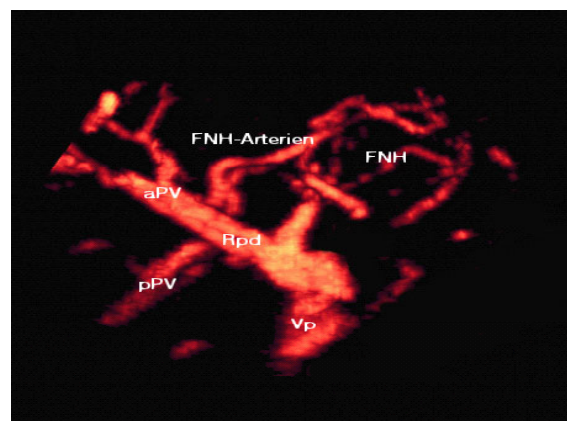
145 Läsionen (90,1%) zeigten bereits im nativen Farb-Doppler das radspeichenartige Gefäßnetz.

11 Patienten (9,5%) hatten keinen typischen Gefäßbaum einer fokalen nodulären Hyperplasie.



**Abb. 14: Dreidimensionale Rekonstruktion des Gefäßbaums**

(TM-ART = zuführende Tumorarterie, RPD = Ramus principales dexter, RPS = Ramus principales sinister, AHS = Arteria hepatica sinistra, VCI = Vena cava inferior)



**Abb. 15: Dreidimensionale Rekonstruktion des Gefäßbaums**

(aPV = anteriore Segmentvene, Rpd = Ramus principales dexter, pPV = posteriore Segmentvene, Vp = Vena portae)

### 3.3.3. Zusätzliche vaskuläre Besonderheiten

In zwei Fällen wurden durch die Doppler-Untersuchung portovenöse Shunts sowie bei einem Patienten eine Pfortaderthrombose detektiert.

## 3.4. Dopplerspektralanalyse der Gefäße fokaler nodulärer Hyperplasien

### 3.4.1. Maximaler systolischer Fluß

Der maximale systolische Fluß wurde bei 26 Patienten gemessen und betrug im Mittel  $58,4 \pm 35,1$  cm/s.

### 3.4.2. Enddiastolischer Fluß

Exakte Angaben zur Strömungsgeschwindigkeit lagen in dieser Kategorie nur von sieben Patienten vor. Der Mittelwert betrug  $35,8 \pm 23,5$  cm/s. Bei 27 weiteren Untersuchungen wurde aus der Abschätzung des Widerstandsindex (RI  $< 0,4$ ) auf einen „besonders hohen“ enddiastolischen Fluß geschlossen.

### 3.4.3. Resistenz- und Pulsatilitätsindex

Mittels des fundamentalen pw-Dopplers wurden in 132 Fällen (82%) intratumorale Arterien nachgewiesen. Gleichzeitig gelang in 58 Tumoren (36%) der Nachweis venöser Spektren.

#### 3.4.3.1. Resistenzindex (RI)

##### Resistenzindex der Tumorarterien

Für 123 Patienten wurde der Resistenzindex arterieller Tumorgefäße bestimmt. Der Mittelwert lag bei  $0,42 \pm 0,11$  (Range 0,14-0,78,

Abb. 17 und Abb. 18).

##### Resistenzindex der Leberarterien

Der RI wurde zusätzlich an verschiedenen Abschnitten der Arteria hepatica bestimmt. Die Auswertung erfolgte getrennt nach Lokalisation der FNH im rechten oder linken Leberlappen (Tab. 12 und Tab. 13).

**Tabelle 12: RI der Leberarterien, FNH im linken Leberlappen**

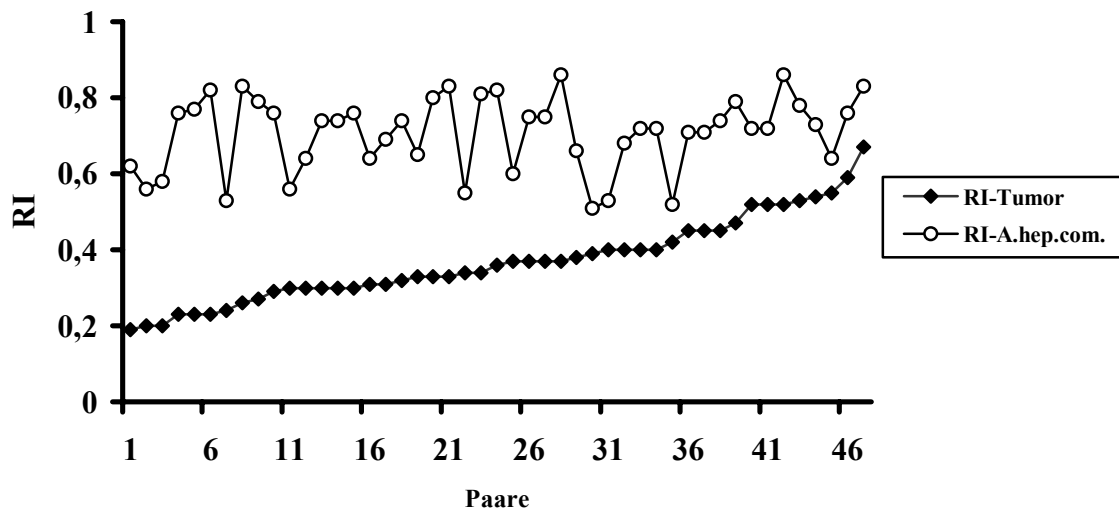
Arterie	Mittelwert	Median	Standardabw.	Minimum	Maximum	Fallzahl
A. hep. dextra	0,60	0,61	0,13	0,3	0,84	24
A. hep. sinistra	0,59	0,61	0,1	0,36	0,77	27
A. hep. propria	0,63	0,63	0,1	0,45	0,85	23
A. hep. communis	0,69	0,71	0,1	0,51	0,86	23

**Tabelle 13: RI der Leberarterien, FNH im rechten Leberlappen**

Arterie	Mittelwert	Median	Standardabw.	Minimum	Maximum	Fallzahl
A. hep. dextra	0,59	0,59	0,1	0,31	0,74	31
A. hep. sinistra	0,61	0,60	0,1	0,36	0,79	27
A. hep. propria	0,64	0,64	0,1	0,43	0,85	24
A. hep. communis	0,73	0,75	0,09	0,55	0,86	24

Aus diesen Zahlen ergibt sich eine Differenz zwischen dem mittleren RI der Tumorarterien und dem mittleren RI der zugehörigen Leberlappenarterie von 0,16 (linker Lappen) und 0,19 (rechter Lappen). Im Wertevergleich des RI der Tumorarterie mit der Arteria hepatica communis beträgt diese Differenz im Mittel  $0,34 \pm 0,13$  (Range 0,09–0,59;  $p = 0,0001$ ).

In jedem Fall war der Gefäßwiderstand der Tumorarterien kleiner als der vergleichbare Meßwert in der A. hepatica communis.



**Abb. 16: RI der Tumorarterie im Vergleich mit dem RI der zugehörigen Arteria hepatica communis.**

### 3.4.3.2. Pulsatilitätsindex (PI)

#### Pulsatilitätsindex der Tumorarterien

Bei 104 Patienten mit FNH wurde der PI der zuführenden Tumorarterien bestimmt. Er betrug im Mittel sowie im Median  $0,57 \pm 0,20$  (Range 0,16–1,16, Abb. 17 und Abb. 18).

#### Pulsatilitätsindex der der zuführenden FNH-Arterie vorgeschalteten Leberarterien

Die Pulsatilitätsindices der der zuführenden FNH-Arterie vorgeschalteten Leberarterien sind aus **Tabelle 14** und **Tabelle 15** ersichtlich. Daraus geht hervor, daß die FNH keinen signifikanten Einfluß auf die Pulsatilitätsindices der zuführenden Arterien haben. Eine erneute Bestimmung des PI bei 23 Patienten ergab keine signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf.

Tabelle 14: PI der Leberarterien, FNH im linken Leberlappen

Arterie	Mittelwert	Median	Standardabw.	Minimum	Maximum	Fallzahl
A. hep. dextra	0,99	0,97	0,42	0,34	2,4	24
A. hep. sinistra	0,95	0,99	0,25	0,42	1,34	27
A. hep. propria	1,1	1,1	0,31	0,61	1,92	23
A. hep. communis	1,3	1,3	0,39	0,73	2,04	23

Tabelle 15: PI der Leberarterien, FNH im rechten Leberlappen

Arterie	Mittelwert	Median	Standardabw.	Minimum	Maximum	Fallzahl
A. hep. dextra	0,95	0,93	0,30	0,3	1,83	31
A. hep. sinistra	1,03	0,99	0,32	0,46	1,69	27
A. hep. propria	1,1	1,04	0,27	0,55	1,67	24
A. hep. communis	1,51	1,57	0,48	0,82	2,37	24

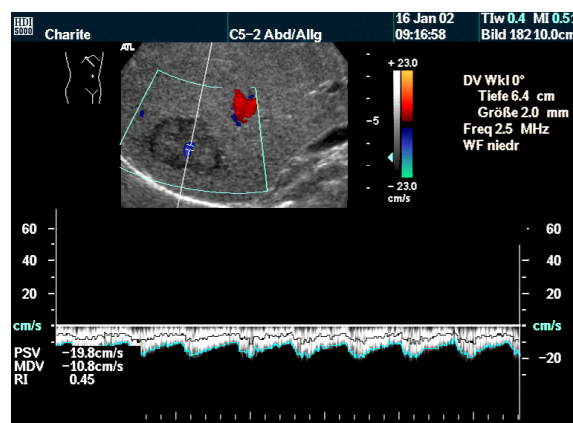


Abb. 17: Dopplerspektrum der zentralen Tumorarterie

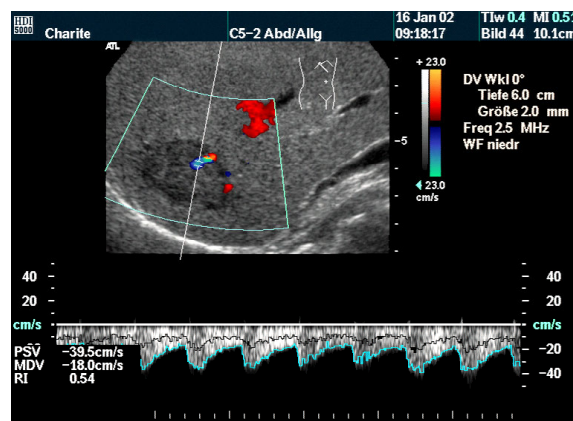


Abb. 18: Dopplerspektrum einer Tumorsegmentarterie in der Peripherie der Läsion



### 3.5. Dopplersonographische Untersuchungen der FNH mit Echosignalverstärkern

In die vorliegende Studie gingen die Daten von 138 Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien ein. Dieses Patientenkollektiv setzt sich aus zwei Gruppen zusammen, die mit unterschiedlicher Zielstellung untersucht wurden.

#### 3.5.1. Untersuchungen an Patienten mit bekannter FNH

Zunächst erfolgten kontrastmittelgestützte Untersuchungen an 26 Patienten mit bekannter FNH. Die Diagnose war zuvor mittels Histologie (18 Fälle) oder durch die eindeutigen Diagnosen aus der Choleszintigraphie bei gleichzeitig vorliegendem MRT-Befund (8 Fälle) gestellt worden.

Ziel dieser Teilstudie war die Erfassung phasenspezifischer Merkmale der Tumorperfusion und deren Darstellung unter den Bedingungen von 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging (**Tab. 16**).

**Tabelle 16: Signalverhalten von 26 bekannten fokalen nodulären Hyperplasien nach Bolusinjektion von Levovist<sup>®</sup> unter 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging**

Beobachtetes Merkmal	Auftreten nach Bolusbeginn (Sekunden p.i.)	
Kontrastierung der zuführenden Arterie	11,1±2,4	(Range 4–14)
Zentrifugale Auffüllung radspeichenartiger Gefäße	12,1±2,4	(Range 6–15)
Scharfe Abgrenzung bei intensiver Tumorkontrastierung	20,6±3,5	(Range 16–25)
Erreichen des Signalmaximums	39,3±6,1	(Range 30–45)
Auswaschen des Kontrastmittels	179,3±61,0	(Range 50–285)

**Tabelle 16** zeigt,

- daß sich in der früharteriellen Phase ein die FNH versorgendes Gefäß kontrastiert.
- Anschließend erfolgt eine zentrifugale, radspeichenartige Auffüllung der Raumforderung, die sich während der kapillären Phase in einer scharfen Abgrenzung der FNH mit intensiver Kontrastierung äußert.
- Das intranodale Signalmaximum wird in der Portalphase erreicht.
- Wegen der Mikroblassendestruktion unter Insonation nimmt die Signalintensität intratumoral und im umgebenden Lebergewebe fortlaufend ab („Auswaschphase“ des Echosignalverstärkers, Abb. 19 bis Abb. 24).

### 3.5.2. Prospektive Untersuchungen an Patienten mit unklaren Leberräumforderungen

112 Patienten mit in der Enddiagnose gesicherter FNH fanden Eingang in eine prospektive Untersuchungsstudie. Dabei handelte es sich um Fälle mit zunächst unklaren Leberräumforderungen. Die signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie wurde als erstes Untersuchungsverfahren zur Abklärung der Läsionen eingesetzt. Anschließend wurde die Folgediagnostik zur Sicherung bzw. Bestätigung der sonographisch gestellten Diagnose veranlaßt (Biopsie oder eine Kombinationen von Spiral-CT, MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel, Chole-szintigraphie oder Angiographie, **Tab. 1**).

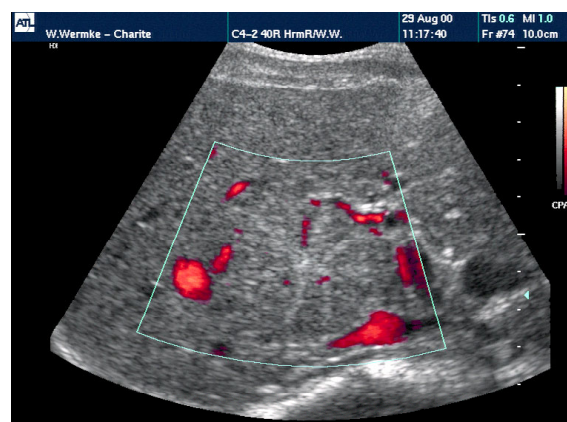
Während der Power-Doppler-Sonographie unter Einsatz eines Echosignalverstärkers und 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging wurde die Kontrastphasenzuordnung von Flußphänomenen und die Möglichkeit der Artdiagnostik der fokalen nodulären Hyperplasie überprüft.

Die verabreichte Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten sowie der Anzahl zu beobachtender Läsionen ist in **Tabelle 17** dargestellt.

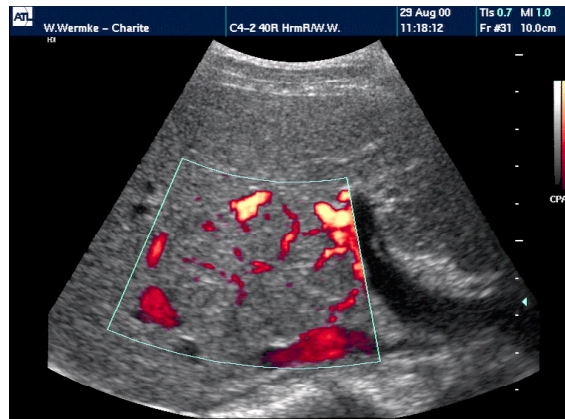
**Tabelle 17: Dosierungen von Levovist®**

Levovist®-Dosis	Fallzahl (n)
2,5 g	72
4g	15
>4g	25

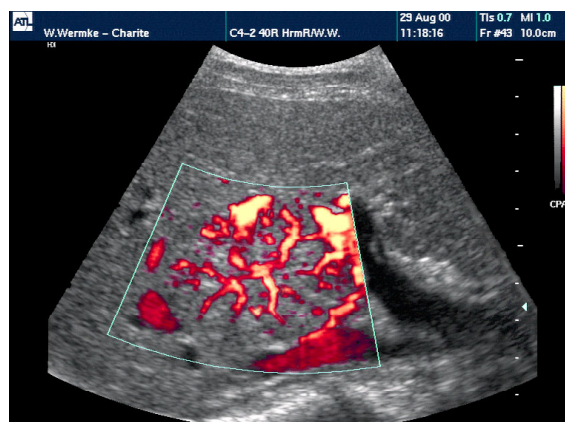
Bei der Verwendung von Levovist® wurden keine gravierenden Nebenwirkungen festgestellt. Vereinzelt traten lokale Wärmegefühle im kleinen Becken, sowie an der Injektionsstelle auf.



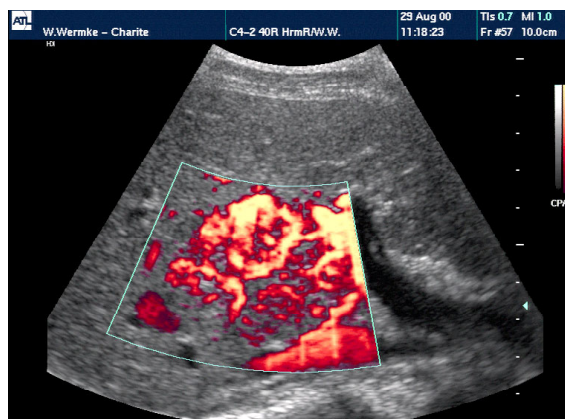
**Abb. 19: Echogleiche FNH vor der Kontrastmittelinjektion.**



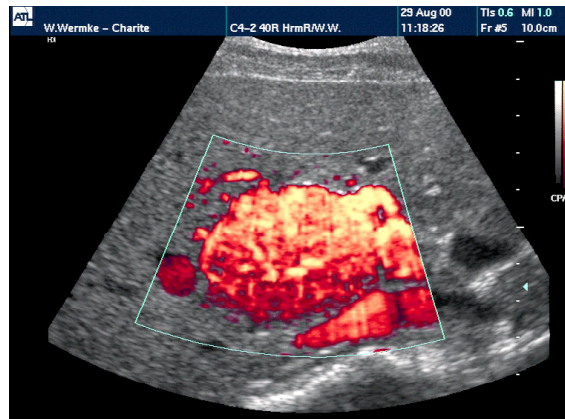
**Abb. 20: FNH 12s nach Bolusinjektion in der früharteriellen Phase.**



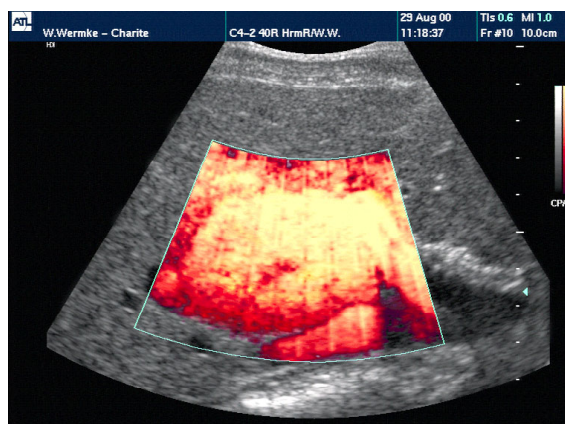
**Abb. 21: FNH 16 Sekunden p.i., arterielle Phase.**



**Abb. 22: FNH 23 Sekunden p.i., kapilläre Phase.**



**Abb. 23: FNH 26 Sekunden p.i., kapilläre Phase.**



**Abb. 24: FNH 37 Sekunden p.i., Portalphase.**

Der Ablauf der Tumorkontrastierung in Bezug auf die kontrastspezifischen Phasen ist **Tabelle 18** zu entnehmen.

**Tabelle 18: Signalintensitätsablauf fokaler nodulärer Hyperplasien nach Kontrastmittelinjektion (n=112)**

Kriterium	Nachweis		Auftreten in der kontrastspezifischen Phase	
	n	%	Phase	%
Kontrastierung der zuführenden Arterie(n)	108	96,4	früharteriell	99,1
Zentrifugale Signalanreicherung der Läsion	109	97,3	früharteriell – arteriell	100
Abgrenzung von der Umgebung				
- homogen und scharf konturiert	96	85,7	kapillär	98,1
- inhomogen fleckförmig	5	4,5		
- scharf, inhomogen, signalarm	6	5,4		
Maximale Tumorkontrastierung	111	99,1	portal	92,8
„Auswaschen“ des Signalverstärkers	109	97,3	spät	100

### 3.5.2.1. Früharterielle Phase (8-14 Sekunden p.i.)

#### Kennzeichen:

- Signalanreicherung der zuführenden Arterie,
- Beginn der zentrifugalen, radspeichenartigen Tumorgefäßkontrastierung.

Der Beginn der Signalanreicherung in der zuführenden Tumorarterie wurde in 108 Fällen zeitlich genau dokumentiert. In 57 Fällen lag dieser Zeitpunkt unmittelbar um oder vor der 10. Sekunde nach Beginn der intravenösen Bolusinjektion. Bei weiteren 51 Tumoren fiel die Kontrastierung des zentralen Tumorgefäßes in den Zeitraum zwischen der 11. und 14. Sekunde p.i. (**Tab. 18**).

### 3.5.2.2. Arterielle Phase (15-20 Sekunden p.i.)

#### Kennzeichen:

- Intranodal überwiegend zentrifugale radspeichenartige Tumorgefäßkontrastierung.

Angaben zur Art der Signalanreicherung der Raumforderung in der arteriellen Phase liegen von 109 Patienten vor (96,4%). Demnach verteilte sich das Kontrastmittel in 108 Untersuchungen (99,1%) zentrifugal von der zentral in den Tumor ziehenden Arterie und in einem Fall (0,9%) zentripetal ausgehend vom Randbereich der FNH (**Tab. 18** und Abb. 20).

### 3.5.2.3. Kapillarphase (21-35 Sekunden p.i.)

#### Kennzeichen:

- Meist homogene Signalanreicherung mit sehr scharfer Randbegrenzung der FNH.

In 96 Fällen (85,7%) fiel eine besonders scharfe Herdabgrenzung auf (**Tab. 18**). Sechs weitere Läsionen (5,4%) waren von der Konturierung zwar scharf, in der Signalintensität aber nur schwach von der Umgebung abzugrenzen. Fünf Raumforderungen (4,5%) kontrastierten sich inhomogen.

Bei sieben Tumoren traten Powersignale lediglich in den ventralen Abschnitten auf. Diese Erscheinung ist durch Schattenbildungen aufgrund der Kontrastmitteldichte zu erklären. Durchweg handelte es sich um Tumoren >8 cm Durchmesser.

### 3.5.2.4. Portalphase (36-90 Sekunden p.i.)

#### Kennzeichen:

- Verschwimmen der Tumorgrenzen durch eine jetzt rasch und intensiv ansteigende Signalintensität im umgebenden Lebergewebe,
- Auftreten der höchsten Signalintensität innerhalb der FNH,
- Signaldefizit im Bereich des Narbensterns.

Bei 103 Patienten (92,8%) trat in dieser Phase das Signalmaximum auf (**Tab. 18**). In sechs weiteren Fällen lag der Zeitpunkt der maximalen Intensität bereits im Zeitraum der kapillären Phase.

Bei sieben Patienten fiel eine insgesamt inhomogene bzw. vergleichsweise geringe Kontrastierung auf, die Folge degenerativer Veränderungen sein muß.

### **3.5.2.5. Auswasch- oder Spätphase (> 90 Sekunden p.i.)**

#### Kennzeichen:

- Progrediente Signalverminderung innerhalb der Läsion und im Leberparenchym.

Das Auswaschen des Echosignalverstärkers fiel bei getriggelter Insonation am auffälligsten um die 90. Sekunde nach Bolusinjektion auf.

Bei 94,2% der Patienten der prospektiven Gruppe (105/112) wurde das Tumorercheinungsbild anhand der Kontrastkriterien als typisch für eine fokale noduläre Hyperplasie eingestuft (Abb. 19 bis Abb. 24). Darunter fallen sieben Patienten (6,3%) mit insgesamt FNH-typischer Kontrastierung, die regressive Veränderungen an der Läsion durch Abschwächungen in der Signalintensität oder einen zeitlich verzögerten Kontrastverlauf aufwiesen. Die maßgeblichen Phasen der Kontrastierung der zuführenden Arterie mit ihrer radspeichenartigen intratumoralen Aufzweigung, der scharfen Tumorkontrastierung in der kapillären Phase und dem nachfolgenden Signalmaximum waren immer nachweisbar.

Sieben FNH (6,3%) zeigten einen insgesamt nicht eindeutig einzuordnenden Signalverlauf. Dabei handelte es sich überwiegend um Tumoren mit Lokalisation in den kraniodorsalen Lebersegmenten.

### **3.5.2.6. Reproduzierbarkeit des Kontrastverlaufs**

Verlaufsuntersuchungen unter Signalverstärkerinjektion erfolgten im Mittel ein Jahr nach der Erstuntersuchung. Bei 60 von 63 Patienten (95%) waren die erstbeschriebenen Kriterien der Signalanflutung unter kontrastmittelgestützten Verlaufssonographien komplett reproduzierbar. In 6% der Fälle sind durch degenerative Veränderungen an den Tumorgefäßen deutliche Intensitätsabnahmen in der Tumorkontrastierung aufgetreten.

**Tabelle 19: Untersuchungsbefunde von 161 fokalen nodulären Hyperplasien mit dem fundamentalen Farb- und pw-Doppler**

Morphologisches Merkmal	Fallzahl	
	n	%
<i>Tumervaskularisation</i>		
untersuchte Fälle	154	95,7
hypervaskularisiert	149	96,8
hypovaskularisiert	5	3,2
<i>Radspeichenartiges Gefäßnetz</i>		
vorhanden	145	90,1
nicht beschrieben	16	9,9
<i>Gefäßbaum im 3D-Powerangiogramm</i>		
untersuchte Fälle	116	72,0
typisch	105	90,5
untypisch	11	9,5
<i>Vaskuläre Besonderheiten</i>		
portovenöse Shunts	2	1,2
Pfortaderthrombose	1	0,6
Aneurysma innerhalb einer FNH	1	0,6

**Tabelle 20: Signalverhalten von 112 prospektiv untersuchten FNH nach Bolusinjektion von Echosignalverstärkern (Power-Doppler-Sonographie unter 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging)**

Perfusionsphase	Beobachtetes Merkmal	Häufigkeit	
		n	%
<b>Früharterielle Phase</b> (8–14 s p.i.)	Kontrastierung der zuführenden Arterie	107	<b>95,5</b>
<b>Arterielle Phase</b> (15–20 s p.i.)	Radspeichenartige Tumorgefäßauffüllung	109	<b>97,3</b>
	zentrifugal	108	96,4
	zentripetal	1	0,9
<b>Kapilläre Phase</b> (21–35 s p.i.)	Scharfe Tumorabgrenzung	102	<b>91,1</b>
<b>Portalvenöse Phase</b> (36–90 s p.i.)	Eintritt des Signalmaximums	103	<b>92,0</b>

## 4. Diskussion

### 4.1. Klassifikation gutartiger solider Lebertumoren

Die Zusammenstellung gibt einen Überblick über die feingewebliche Klassifikation gutartiger Neoplasien in der Leber (SCHIFF et al. 1999):

- 1. Epitheliale Tumoren:**
  - Leberzelladenom
  - Intrahepatisches Gallengangsadenom
  - Intrahepatisches Gallengangszystadenom
  - Gallengangspapillomatose
- 2. Nichtepitheliale Tumoren:**
  - Hämangiom
  - Angiomyolipom
  - Lymphangiom/Lymphangiomatose
  - Infantiles Hämangioendotheliom
- 3. Verschiedene:**
  - Lokalisierte fibröse Tumoren (Mesotheliom, Fibrom)
  - Teratom

### 4. Unklassifizierte Raumforderungen

### 5. Nichtneoplastische noduläre Läsionen (tumor-like lesions):

Hepatozelluläre

In der nichtzirrhotischen Leber gehäuft vorkommende Läsion

- Fokale noduläre Hyperplasie
- Noduläre regenerative Hyperplasie
- Kompensatorische Lappenhyperplasie

Unabhängig von gesunder oder zirrhotischer Leber vorkommende Läsion

- Fokale Mehr- und Minderverfettungszonen
- Partielle noduläre Transformation

Hauptsächlich bei Leberzirrhose vorkommende Läsionen

- Adenomatöse Hyperplasie / makroregenerativer Knoten
- Anoxische Pseudolobuläre Nekrose

Hamartome

- Entzündlicher Pseudotumor
- Pseudolipom
- Peliosis hepatis
- Solitäre nekrotische Knoten

Heterotopien.



### **Epidemiologie der FNH**

Nach dem Hämangiom ist die fokale noduläre Hyperplasie der zweithäufigste benigne Lebertumor (SCHIFF et al. 1999). Erste Beschreibungen der solitären knotigen Hyperplasie der Leber lassen sich bei SIMMONDS (1884) finden.

1955 wurde die fokale noduläre Hyperplasie von EDMONDSON als pathologisch-anatomische Entität von anderen Leberraumforderungen abgegrenzt. 1975 erfolgte die Anerkennung durch die WHO (ISHAK et al.).

In den folgenden Jahren behinderte u.a. eine verwirrende Begriffsvielfalt die eindeutige Klassifikation. Grund dafür war vor allem die nicht vorgenommene Trennung bzw. Verwechslung mit dem Leberzelladenom. NIME et al. (1979) konnten bei einer Nachbefundung von 43 histologisch diagnostizierten Leberzelladenomen in nur 62% der Fälle diese Diagnose bestätigen. Bei 28% wurden statt dessen fokale noduläre Hyperplasien festgestellt.

Ihre Prävalenz wird von WANLESS et al. (1985) nach Autopsiebefunden mit 0,31% angegeben. Andere Inzidenzangaben schwanken zwischen 3/1 000 000 (ZOLLER und LIESS 1994) bis 20/100 000 pro Jahr (DRÖGE et al. 1996). NUFER et al. (1999) gehen von einer höheren Prävalenz aus.

CHERQUI et al. (1995) fanden eine Versechsfachung der Fälle von 1988 bis 1992, was vor allem der verbesserten Ultraschalldiagnostik zugeschrieben wird.

In der vorliegenden Studie wurden 161 Patienten mit einer fokalen nodulären Hyperplasie untersucht. Dies entspricht einem Anteil von 0,2% aller im gleichen Zeitraum erfolgten Sonographien des Abdomens in der oben genannten Abteilung. Eine Aussage über die Häufigkeit der FNH ist aus diesen Daten unstatthaft, weil die Patienten keiner zufällig ausgewählten Population entsprechen und durch das Zuweisungsverhalten der Krankenhäuser sowie die Spezialisierung der Abteilung die reale Situation nicht wiedergespiegelt wird.

#### **4.2. Geschlechts- und Altersverteilung bei FNH**

Die FNH bevorzugt das weibliche Geschlecht und davon die Jahrgänge zwischen der zweiten und vierten Dekade. Den größten Anteil machen in der vorliegenden Studie Frauen zwischen dem 25. und 44. Lebensjahr aus (65%). Dieses Ergebnis reiht sich in die Aussagen anderer Untersuchungen ein.

Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern mit einer FNH beträgt rund 10:1. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung unterscheidet sich nicht zwischen den Geschlechtern. **Tabelle 21**

listet Literaturangaben zur Geschlechts- und Altersverteilung von Patienten mit FNH auf (s. Frage 1, S. 7).

**Tabelle 21: Geschlechts- und Altersverteilung von Patienten mit fokaler nodulärer Hyperplasie**

Autor	Fallzahl n	Geschlecht		Mittleres Alter (Jahre)
		m (%)	w (%)	
<b>Schild et al.*</b> <b>1987</b>	930	18	82	32
<b>Cherqui et al.</b> <b>1995</b>	35	3	97	30
<b>Uggowitz et al.</b> <b>1998</b>	49	1	99	39
<b>Ott et al.</b> <b>1998</b>	54	20	80	37
<b>eigene Studie</b> <b>2001</b>	161	8	92	39

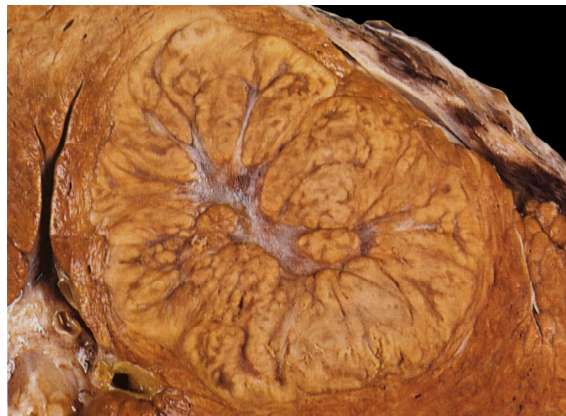
\*Literatursammelanalyse

### 4.3. Morphologie der FNH

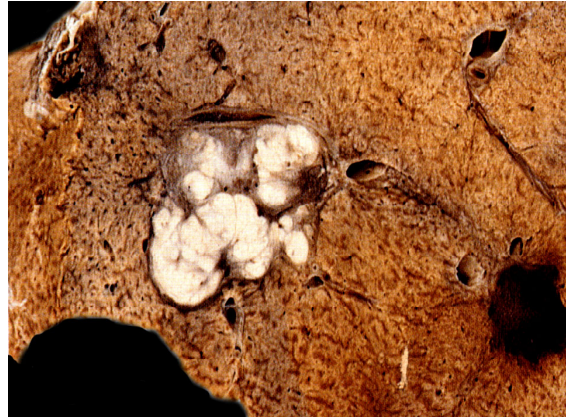
#### 4.3.1. Makroskopie

Makroskopisch erscheint die FNH als ein scharf begrenzter Tumor. Sie ist von gelbbrauner Farbe, besitzt keine Kapsel und ist aus mehreren Knoten aufgebaut. Ihre Konsistenz ist derb (PIROVINO 1987).

Charakteristisch für die Läsion ist der sternförmige Aufbau der Schnittfläche mit einem zentralen Kern aus Bindegewebe. Die Häufigkeit des Nachweises dieser zentralen Narbe wird von CHERQUI et al. (1995) auf 83% beziffert. Vom Tumorzentrum strahlen radiäre Septen gegen die Peripherie aus, welche die Raumforderung in Knoten unterschiedlicher Größe unterteilen. Die Schnittfläche ähnelt dem Bild der Zirrhose. In der Regel sind keine Blutungen oder nekrotischen Bezirke vorhanden (Abb. 25 und Abb. 26).



**Abb. 25: Makroskopische Darstellung einer FNH im Querschnitt.**



**Abb. 26: FNH im makroskopischen Präparat**

Kleinere Läsionen (unter 1 cm Durchmesser) zeigen einen Aufbau aus Mikroknötchen, die etwa 1 mm groß sind. FISCHER und LANKES (1991) beschreiben auch in größeren Herden die auffällige Homogenität bezüglich der Größe dieser Pseudolobuli unabhängig von ihrer Lage innerhalb der Raumforderung.

CASEIRO-ALVES et al. (1996) berichten in 5/295 Fällen über Verkalkungen (1,7%), die in unserem Patientenkollektiv häufiger auftraten (14,9%).

#### **4.3.2. Lage**

SCHILD et al. (1987) beziffern anhand von 930 Fällen (Literaturanalyse) die Häufigkeit der subkapsulär gelegenen FNH auf 57,7%. Gestielte Tumoren kamen in 8,8% vor. In der vorliegenden Untersuchung waren 67,1% der Fälle subkapsulär gelegen. Pendulierende Tumoren traten in 3,1% der Fälle auf.

Hinsichtlich der topographischen Verteilung besteht eine Bevorzugung der Segmente III, IV, V und VI. Dies lässt sich sowohl durch deren Lagebeziehung zur vorderen Bauchwand (bessere Untersuchungsbedingungen), als auch durch das größere Volumen der Segmente erklären (s. Frage 2, S. 7).

#### **4.3.3. Anzahl der Tumoren**

Das Auftreten mehrerer FNH-Herde innerhalb einer Leber wurde von verschiedenen Autoren beschrieben (**Tab. 22**).

13,7% unserer Patienten hatten zwei FNH, 7,5% drei, 6,8% vier oder mehr fokale noduläre Hyperplasien.

Die scheinbar ansteigende Häufigkeit des Auftretens multipler Läsionen ist vermutlich durch die bessere Erkennbarkeit mittels neuerer Ultraschallgeräte bedingt.

**Tabelle 22: Häufigkeitsangaben über den Nachweis multipler FNH**

Autor		Anzahl der Patienten	multiple Raumforderungen
		n	%
Wanless et al.	1985	36	19%
Schild et al.*	1987	930	18%
Cherqui et al.	1995	35	29%
Uggowitzer et al.	1998	49	24%
eigene Studie	2001	161	28%

\* Literatursammelanalyse

#### 4.3.4. Größe

In **Tabelle 23** ist der mittlere Durchmesser fokaler nodulärer Hyperplasien wiedergegeben.

**Tabelle 23: Mittlerer Durchmesser der FNH**

Autor		Fallzahl	Mittlerer Tumordurchmesser (mm)
		n	
Schild et al.*	1987	413	59 (3–240)
Mathieu et al.	1998	216	64 (10–180)
Uggowitzer et al.	1998	49	44 (12–100)
Ott et al.	1998	54	80
eigene Studie	2001	161	63 (17–200)

\*Literatursammelanalyse

SCHILD et al. (1987) stellen fest, daß Patienten unter 20 Jahren größere Tumoren haben als ältere, sowie Männer deutlich größere als Frauen.

In der vorliegenden Untersuchung waren lediglich fünf Patienten jünger als 20 Jahren. Drei von ihnen hatten einen Tumordurchmesser, der über dem Durchschnitt lag. In zwei Fällen war er kleiner. Eine geschlechtsabhängige Größendifferenz fand sich nicht (Männer:  $64 \pm 45$  mm; Frauen:  $63 \pm 30$  mm).

#### 4.3.5. Mikroskopie

##### 4.3.5.1. Lichtmikroskopie

Mikroskopisch ist die normale Läppchenarchitektur der Leber aufgehoben. Außerdem sind keine Zentralvene und Portalfelder vorhanden. Dichtes Bindegewebe, das in die Peripherie

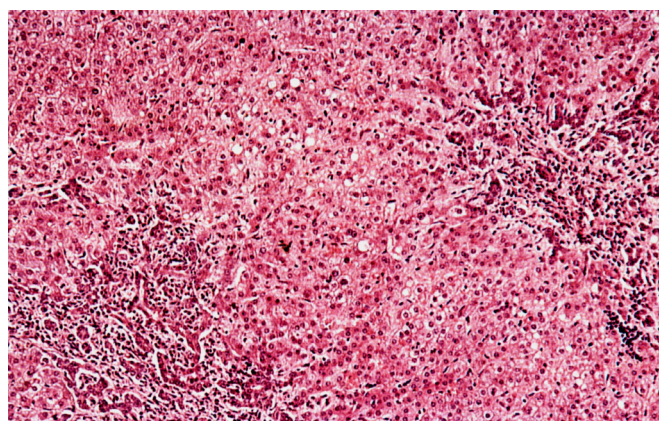
ausstrahlt, bildet den zentralen Kern. Es enthält Myofibroblasten, die mit den in den Bindegewebssträngen gelegenen kleinen proliferierenden Gallengängen in Kontakt stehen, zum Teil auch lymphozytäre Infiltrate. Die fibrösen Septen enthalten neben Kollagen Typ I und IV hauptsächlich Typ III-Fasern (FISCHER und LANKES 1991). Die Gallengänge besitzen keine klare Abgrenzung zu den umgebenden Leberzellplatten. An Orten der verstärkten Gallengangsproliferation werden neutrophile Infiltrate gefunden (**Abb. 28**).

Lichtmikroskopisch lassen sich die Hepatozyten nicht von normalen Leberzellen unterscheiden. Teilweise treten zweikernige Zellen mit einer gewissen Variabilität der Größen von Kern und Nukleolus auf. Mitosen werden nicht vermehrt beobachtet (PIROVINO, 1987).

Im Gegensatz zum Leberzelladenom finden sich Kupfer'sche Sternzellen, die gemeinsam mit Itozellen die Sinusoide auskleiden.

FISCHER und LANKES (1991) konnten zeigen, daß sich immunhistochemisch von der Peripherie in Richtung Zentrum der Pseudolobuli ein kontinuierlicher Übergang hinsichtlich des Zytokeratinbesatzes beobachten läßt. Das anliegende Lebergewebe ist oft komprimiert. Die Zellen zeigen ein normales Bild. In den Bindegewebssträngen verlaufen Blutgefäße, die ein schwankendes Kaliber und ausgeprägte fibromuskuläre Wandverdickungen aufweisen. Das Parenchym der FNH ist zur Gallesekretion befähigt, die gebildete Galle findet jedoch kaum Zugang zum ableitenden Gallenwegssystem.

Eine Kapsel und der mikroskopische Nachweis intraläsionaler Hämorrhagien treten nur ausnahmsweise auf (5 bzw. 6%, NIME et al. 1979).



**Abb. 27: Lichtmikroskopisches Bild einer FNH.**

#### **4.3.5.2. Angiomorphologie**

Die Blutversorgung der FNH erfolgt meist über eine solitäre Arterie, die ein überdurchschnittlich großes Kaliber hat. Ihr Durchmesser wird von WANLESS et al. (1985) mit 140 bis 650 Mikrometer angegeben.

Die zuführende Arterie wird nicht von Portal- oder Gallegefäßen begleitet und teilt sich in der Läsion in drei bis fünf Äste, um eine sternförmige Struktur zu formen, aus der sich nach weiteren ein bis zwei Aufzweigungen Endarterien bilden. Diese versorgen jeweils einen der oben beschriebenen Mikroknoten. Anschließend drainiert das arterielle Blut in die Sinusoide der Knoten. Diese stehen laut FUKUKURA et al. (1998) zum Teil in Verbindung mit dilatierten Sinusoiden des umgebenden normalen Lebergewebes. Aus den Arterien in die Sinusoide konnte bisher kein direkter Fluß nachgewiesen werden. Vielmehr sprechen die Untersuchungen für das Vorhandensein zwischengeschalteter Kapillaren, die möglicherweise den hohen Druck aus den hyperperfundierten Arterien abpuffern. Der Abfluß des Blutes erfolgt dann über venöse Gefäße in Vv. hepaticae.

Portalvenen wurden von FUKUKURA et al. (1998) nicht gefunden. Diese Auffassung steht im Widerspruch zu den Ergebnissen unserer Kontrastuntersuchungen. Mit Echosignalverstärkern ist im Gegensatz zu allen anderen echten Leberraumforderungen und im Gleichklang mit Regeneraten regelmäßig nachweisbar, daß während der Portalphase der Leberdurchblutung ein Signalmaximum innerhalb der Parenchymknoten einer FNH auftritt (88% der Fälle). Diese Tatsache spricht für einen zusätzlich portalvenösen Einstrom von Mikrobläschen in die FNH.

In den Arterien größerer Herde fanden sich nach Untersuchungen von WANLESS et al. (1985) zu 45% organisierte Thromben. Diese sind mit hoher Wahrscheinlichkeit die Grundlage für eine zunehmende Fibrosierung der FNH. Die eigenen Verlaufsuntersuchungen an Patienten mit großen Knoten ergaben teilweise beeindruckende Tumorverkleinerungen (z.B. innerhalb von 10 Jahren von 14 auf 5 cm Durchmesser) bei gleichzeitiger Verminderung der Anzahl und Kaliberstärke der Tumorarterien.

#### **4.3.5.3. Molekularbiologische Untersuchungen**

Ultrastrukturell unterscheiden sich FNH-Zellen von normalen Hepatozyten durch ihren vermehrten Glykogengehalt und einen verminderten Gehalt an Lipofuszin. Ferner wurden atypische Mikrovilli beschrieben, die in verbreiterte Interzellularspalten hineinragen (KREITNER et al. 1987).

VAN EYKEN et al. (1989) konnten nachweisen, daß Hepatozyten innerhalb einer FNH (vor allem jene, die in der Nähe der fibrösen Septen liegen) auf ihrer Oberfläche gallengangstypische Zytokeratine exprimieren. Dies spricht für eine Hepatozytenmetaplasie, die schließlich zur (für die FNH typischen) ungeordneten Gallengangsproliferation führt. Gestützt wird diese Hypothese durch Untersuchungen von BUTRON VILA et al. (1984). Diese Autoren beschreiben entzündliche Vorgänge, die über eine chronische Cholestase zur Fibrose mit zirrroseähnlichem Erscheinungsbild führen.

Auf der molekularen Ebene ist der Steroidrezeptorstatus benigner Lebertumoren gut untersucht. BOJAR et al. (1984) stellen fest, daß die FNH sowohl spezifische Östrogen- als auch Progesterin-Rezeptoren exprimieren. Diese unterscheiden sich jedoch weder in der Konzentration noch in der Affinität von normalem Lebergewebe. Vergleichbares gilt für Glukokortikoidrezeptoren.

#### **4.4. Pathogenese der FNH**

Von WANLESS et al. (1985) wird die FNH als hyperplastische Antwort des Leberparenchyms auf eine existierende vaskuläre Malformation beschrieben. Voraussetzung ist eine (oder mehrere) versorgende Arterie mit einem größer als normal messenden Kaliber. Dies führt zum übermäßigen Blutfluß. Um den Widerstand der Sinusoide zu erhöhen, proliferiert nun das Lebergewebe bis zu deren Einengung, was im makroskopischen Bild die Blässe der Läsion erklärt. In diese Theorie reißen LALONDE et al. (1992) ihre Beobachtung eines portosystemischen Shunts in Verbindung mit einer FNH ein. Abgesehen vom Shunt wurde ein stark vermindertes Kaliber der Portalvenenäste beobachtet. Die Autoren folgern daraus eine Verschiebung des Gleichgewichtes in der Blutversorgung zugunsten der Leberarterien. Auch dadurch wäre der von WANLESS et al. (1985) geforderte erhöhte Blutfluß gewährleistet.

RUSSELL et al. (1984) machen für die gesteigerte Proliferation einen von Thrombozyten freigesetzten Wachstumsfaktor verantwortlich, der die DNA-Synthese anregt. Vor allem das bei turbulentem Fluß entstehende Trauma der Blutplättchen, sowie rezidivierende Thrombosen sollen eine zusätzliche Rolle spielen. Hierbei handelt es sich jedoch vermutlich um ein sekundäres Phänomen. Thrombosen werden eher nur in größeren Läsionen gesehen und sind nicht essentiell für die Entwicklung einer FNH.

Die einheitliche Größe der Pseudolobuli innerhalb der Läsionen spricht nach FISCHER und LANKES (1991) für einen regulierten Proliferations- und Differenzierungsprozeß.

GAFFEY et al. (1996) zeigen, daß in den meisten FNH-Knoten der Leber eine uniforme Inaktivierung des X-Chromosoms vorliegt. Daraus leiten die Autoren ab, daß es sich um klonale

Zellgruppen handelt. Die Entstehung einer FNH aus einer nach der Geburt persistierenden Stammzelle wird für möglich gehalten. Allerdings werden auch andere Erklärungen für die vorgefundene Monoklonalität gegeben.

Im Widerspruch zu diesen Untersuchungen stehen die Beobachtungen von PARADIS et al. (1997), die statt dessen eine zufällig verteilte Inaktivierung des X-Chromosoms nachweisen und damit eine polyklonale Läsion ableiten.

1973 vermuteten BAUM et al. erstmals einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Kontrazeptiva und dem häufigeren Auftreten gutartiger Lebertumoren. Derzeit wird der Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit oraler Kontrazeption auf ein Drittel beziffert (WEDIG und ALTMANN, 1991).

In der „Deutschen Fall-Kontroll Studie gutartiger Lebertumoren“ von HEINEMANN et al. (1998) wird die Zahl der Frauen mit Pilleneinnahme in der Kontrollgruppe mit 70% beziffert, während dieser Anteil bei Frauen mit einer FNH 95,8% beträgt. Ein relevant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer FNH bei der Einnahme niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva besteht jedoch nicht.

KREITNER et al. (1987) stellten fest, daß die Knoten bei Frauen, die die „Pille“ nehmen, signifikant größer als bei Patientinnen ohne Hormoneinnahme sind ( $p = 0,001$ ). Eine Korrelation der Tumorgroße mit der Dauer der Einnahme von Kontrazeptiva wird von KREITNER et al. ausgeschlossen.

Unter Hormoneinnahme klagen Frauen mit 35,5% deutlich häufiger über Symptome, als jene ohne hormonelle Kontrazeption ( $p \leq 0,005$ ). Diese Aussage läßt auch die vorliegende Untersuchung zu. So war der Anteil an Patientinnen mit Beschwerden in der Gruppe der Frauen, die eine Hormontherapie in der Vergangenheit erhalten hatten, mit 34,6% etwa doppelt so groß, wie in der insgesamt untersuchten Population.

BOJAR et al. (1984) untersuchten die östrogenspezifischen Bindungsstellen der intraplastischen Rezeptoren auf ihre Affinität, Ligandenspezifität sowie deren Sedimentationsverhalten in einem Zuckergradienten. Die Autoren stellen einen direkten Eingriff von Östrogen über einen klassischen rezeptorvermittelten Mechanismus in Frage. Sie führen hier vor allem die geringe Konzentration der Rezeptoren, aber auch den fehlenden Unterschied zum normalen Lebergewebe an.

Zusammenfassend können orale Kontrazeptiva als kausalpathogenetischer Faktor bei der Entstehung der fokalen nodulären Hyperplasie ausgeschlossen werden. Angenommen wird ein wachstumsfördernder Effekt. MATHIEU et al. (1998) zeigen, daß die Einnahme niedrig do-



sierter Antikonzeptiva (Gehalt an Ethinylöstradiol  $\leq 30 \mu\text{g}$ ) beibehalten werden kann, ohne einen negativen Einfluß auf die Größe einer vorhandenen FNH zu haben.

#### **4.5. Der natürliche Verlauf der FNH**

Erste Beschreibungen des Verhaltens einer FNH liegen von DI STASI et al. (1996) vor. Die Autoren beobachteten 16 Patienten über einen mittleren Zeitraum von 33 Monaten, bei denen in 50% der Fälle eine Verkleinerung der FNH zu verzeichnen war (Abnahme um  $>10\%$  des Ausgangswertes). Gleichzeitig waren weder ein Tumorwachstum noch eine Änderung des Echosignalverhaltens zu sehen.

Teilweise gehen die Ergebnisse unserer Untersuchung mit dieser Studie konform. Bei 52 Patienten (51,0%) verkleinerten sich die Läsionen ebenfalls. Bei 33 Patienten (32,4%) entsprach der Durchmesser bei der letzten Untersuchung dem Ausgangswert oder lag innerhalb der von DI STASI et al. beschriebenen 10%igen Abweichung. In 17 Fällen (16,7%) sind die fokalen nodulären Hyperplasien im Verlaufszeitraum gewachsen (maximal bis zu 63% des Ausgangswertes). Im Mittel lag der Größenzuwachs dann bei  $22,0 \pm 13\%$ . War eine Verkleinerung des Durchmessers zu verzeichnen, nahm der mittlere Durchmesser um  $32,9 \pm 15,6\%$  ab. Die stärkste Größenreduktion wurde mit einer Endgröße von 26% des ursprünglichen Wertes bestimmt.

Im Gegensatz zur Untersuchung von DI STASI et al. (1996) konnten wir feststellen, daß kleinere FNH ( $<30\text{mm}$  Durchmesser) eher noch wachsen, als größere.

Drei der Patientinnen aus der Verlaufsgruppe wurden während des Beobachtungszeitraumes schwanger. Bei zwei von ihnen war eine Regression der Tumorgröße zu verzeichnen, in einem Fall wurde die FNH größer (Wachstum von 5,2 cm auf 6,2 cm).

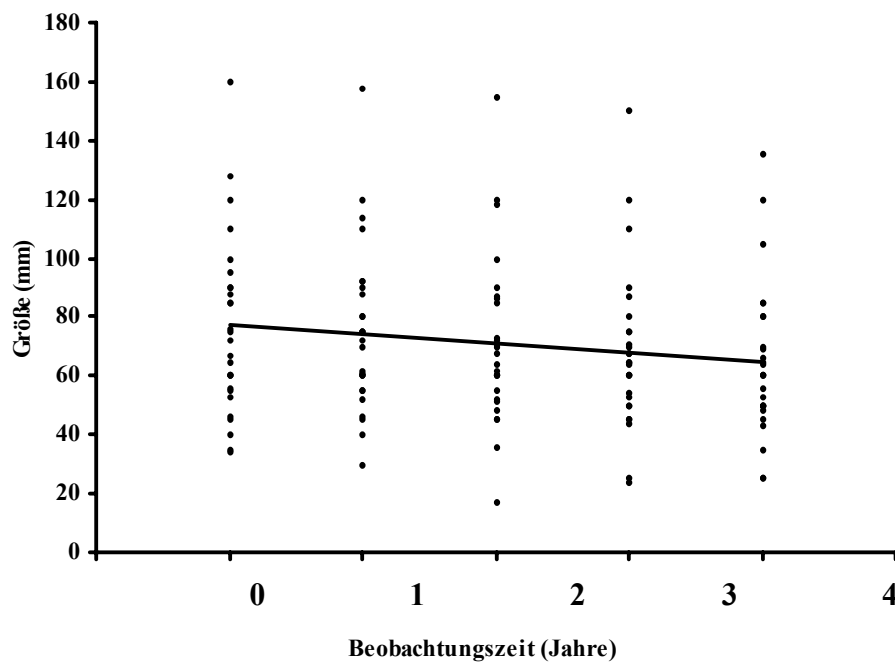
Bei 31% der Läsionen konnten Veränderungen des Echomusters und der Gefäßversorgung beobachtet werden, die degenerativ gedeutet wurden.

Ursachen für die Diskrepanz zur Untersuchung von DI STASI et al. können sowohl in der hier größeren Anzahl untersuchter Patienten, dem längeren Beobachtungszeitraum, als auch in der technischen Entwicklung der Ultraschallgeräte gesucht werden.

WEIMANN et al. (1997) verzeichneten bei der Beobachtung von 53 FNH über einen mittleren Zeitraum von 32 Monaten nur bei 3,8% eine Abnahme der Tumorgröße. In 9,4% wurde eine Zunahme des Durchmessers beschrieben.

Ein zusätzlicher Hinweis auf die Regressionstendenz der FNH läßt sich daraus ableiten, daß die Raumforderungen älterer Patienten ( $>49\text{Jahre}$ ) mit  $48,4 \pm 27,3 \text{ mm}$  signifikant kleiner als bei jüngeren FNH-Trägern sind ( $<29\text{ Jahre}$ : mittlerer Durchmesser  $63,4 \pm 27,0 \text{ mm}$ ,  $p=0,09$ ).

Die Degeneration der FNH muß nicht kontinuierlich stattfinden. Intermittierende Wachstumsphasen sind möglich und erschweren eine Einordnung der hier angeführten Ergebnisse. In **Abbildung 29** ist der Größenverlauf der FNH aller Patienten dargestellt, die über vier Jahre beobachtet wurden ( $n=26$ ). Ihr mittlerer Durchmesser liegt nach dieser Zeit hoch signifikant unter dem Ausgangswert ( $p<0,001$ ). **Tabelle 24** gestattet einen Überblick über alle Patienten dieser Studie.



**Abb. 28: Größenverlauf der FNH bei 26 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren.**

In der Mehrzahl der Fälle mit FNH ist nach unseren Ergebnissen im natürlichen Verlauf mit einer Größenreduktion der Raumforderung zu rechnen (s. Frage 4, S.7).

**Tabelle 24: Größenverlauf von 102 fokalen nodulären Hyperplasien**

Patient Nr.	Aus- gangs- größe	Beobachtungszeit (Jahre)												Differenz	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	%	mm
1	95	95												0	0
2	60	60												0	0
3	30	30												0	0
4	42	42												0	0
5	80	80												0	0
6	27	30												+11	+3
7	100	110												+10	+10
8	35	35												0	0
9	63	60												-5	-3
10	28	28												0	0
11	72	65												-10	-7
12	60	80												+33	+20
13	76	75												-1	-1
14	38	35												-8	-3
15	29	28												-3	-1
16	100	90												-10	-10
17	90	80												-11	-10
18	50	50												0	0
19	55	60												+9	+5
20	28	28												0	0
21	32	23												-28	-9
22	34	34												0	0
23	30	30												0	0
24	30	35												+17	+5
25	140	125												-11	-15
26	70	70												0	0
27	25	25												0	0
28	65	70												+8	+5
29	60	55												-8	-5
30	45	35												-28	-10
31	33	43												+30	+10
32	60	60												0	0
33	70	60												-14	-10
34	95	88												-7	-7
35	47	45												-9	-4
36	33	33												0	0
37	80	75												-16	-13
38	25	27												+4	+1
39	30	30												0	0
40	23	23												0	0
41	90	92												0	0
42	120	125												+4	+5
43	60	55												-8	-5
44	80	70												-12	-10
45	20	21												+35	+7
46	36	35												-30	-11
47	55	50												-14	-8
48	68	60												-29	-20
49	85	75												-49	-42
50	44	40												-23	-10

(Angaben in mm, Fortsetzung auf der nächsten Seite)

## Fortsetzung von Tab. 24

Patient Nr.	Aus- gangs- größe	Beobachtungszeit (Jahre)												Differenz	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	%	mm
51	100	88	80											-20	-20
52	24	21	28											+17	+4
53	50	50	50											0	0
54	30	32	34											+13	+4
55	44	36	25											-43	-19
56	40	40	45											+12	+5
57	90	75	58											-36	-32
58	36	45	43											+19	+7
59	110	108	107	105										-4	-5
60	70	62	57	50										-29	-20
61	120	120	120	135										+12	+15
62	35	52	62	60										+71	+25
63	35	35	40	47										+34	+12
64	90	90	70	55										-39	-35
65	60	58	55	50										-17	-10
66	83	95	90	90										+8	+7
67	87	95	90	95										+9	+8
68	100	90	85	65										-35	-35
69	45	45	45	45										0	0
70	70	60	48	35										-50	-35
71	115	125	120	120										+3	+5
72	72	70	70	50										-31	-22
73	116	100	85	90										-19	-26
74	100	105	110	112										+12	+12
75	85	78	75	73	72									-15	-13
76	45	43	43	38	35									-22	-10
77	35	60	60	60	50									+43	+15
78	90	90	90	75	50									-44	-40
79	100	92	85	75	65									-35	-35
80	34	30	17	24	25									-26	-9
81	160	158	155	150	135	135								-16	-25
82	85	75	73	71	66	60								-29	-25
83	95	75	48	45	45	25								-74	-70
84	55	55	55	54	53	37								-33	-18
85	90	92	86	80	80	80								-11	-10
86	75	72	68	70	60	50								-33	-25
87	45	45	45	45	35	34								-24	-11
88	40	40	36	25	25	25	25							-38	-15
89	128	110	100	90	85	80	70							-45	-58
90	53	52	51	50	50	50	38							-28	-15
91	65	60	60	53	60	47	38							-42	-27
92	85	80	72	65	60	55	50							-41	-35
93	72	70	60	60	50	40	35	35						-51	-37
94	110	114	118	110	105	90	70	62	55					-50	-55
95	56	80	70	65	70	78	76	74	70					+25	+14
96	60	61	62	64	85	85	85	82	80					+33	+20
97	46	46	45	44	43	42	41	39	38					-17	-8
98	88	88	87	87	80	70	70	68	60					-32	-28
99	60	60	60	60	56	47	42	36	38					-33	-22
100	120	120	120	120	120	120	120	95	90	78	77	75	68	-43	-52
101	67	55	52	50	48	46	44	41	37	35	28	24	20	-70	-47
102	60	62	64	68	69	64	60	58	55	46	35	32	30	-50	-30

#### **4.6. Zweittumoren und andere assoziierte Erkrankungen bei FNH**

Die am häufigsten mit einer FNH vergesellschafteten Anomalitäten betreffen das Gefäß- oder neuroendokrine Systeme. WANLES et al. (1985) sowie GOLDIN und ROSE (1990) berichten von einem Syndrom, bei dem die fokale noduläre Hyperplasie mit intrakraniellen Gefäßmißbildungen vergesellschaftet ist. Zu dieser Erscheinung erfolgten in unserer Studie keine Nachforschungen.

LALONDE et al. (1992) berichten über die sehr seltene Koexistenz eines portosystemischen Shunts mit einer FNH. In unserem Patientengut wurde diese Kombination in zwei Fällen gesehen.

MATHIEU et al. (1998) fanden ein überproportional häufiges Auftreten eines oder mehrerer Leberhämangiome bei FNH (23%). Die Prävalenz des Hämangioms in der Bevölkerung wird mit 0,7% bis 7% angegeben. In der vorliegenden Untersuchung beträgt die Koinzidenz 14,3% und liegt somit über dem Durchschnitt.

In 29% der Fälle finden CHERQUI et al. (1995) ein multiples Auftreten der FNH (zwei bis fünf Tumoren gleichzeitig). Dieser Anteil liegt in der vorliegenden Untersuchung bei vergleichbaren 28%.

#### **4.7. Klinisches Erscheinungsbild der FNH**

Die FNH wird in der Regel als Zufallsbefund bei der sonographischen oder computertomographischen Abklärung des Abdomens entdeckt. Laut Erhebungen von KREITNER et al. (1987) war dies bei 80,8% der Fall. 19,8% der Befundträger hatten klinisch Beschwerden. Unterschiede in der Symptommhäufigkeit in Abhängigkeit vom Alter bestanden nicht.

In der vorliegenden Untersuchung klagten 15,5% der Patienten über Druck im Oberbauch.

Die Mehrzahl der von KREITNER et al. beobachteten Symptome ist unspezifisch. Im Vordergrund stehen abdominelle Schmerzen, die sich durch den Druck auf die Glissonsche Leberkapsel erklären. Bei entsprechender Tumorgröße können Nachbarorgane verdrängt werden. Auch gastrointestinale Beschwerden sind möglich.

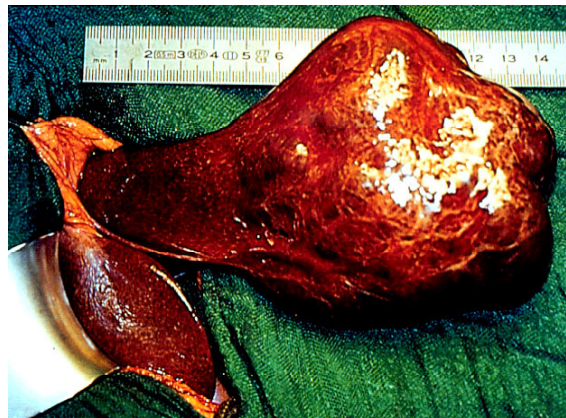
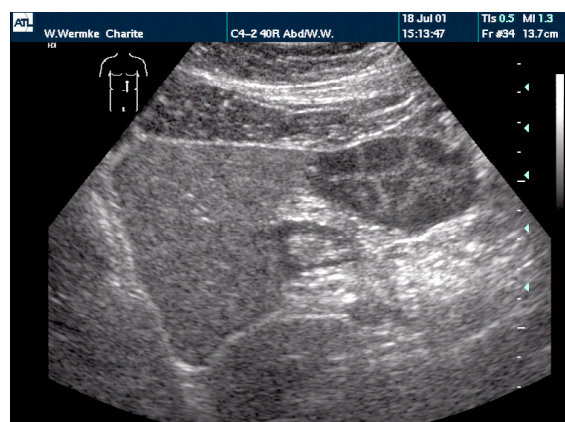
Symptomatische Patienten weisen laut KREITNER et al. (1987) in 50% der Fälle häufiger einen palpablen Tumor als beschwerdefreie Befundträger auf (in 14% tastbare FNH). Dies läßt schlußfolgern, daß subkapsuläre eher als zentral gelegene Läsionen symptomatisch werden. Bei den symptomatischen Patienten der vorliegenden Untersuchung lagen die Raumforderungen seltener zentral in der Leber, als in den beschwerdefreien Fällen (**Tab. 25**).

**Tabelle 25: Lokalisation der FNH bei 155 Patienten mit oder ohne Beschwerden**

Lokalisation	zentral		Kontakt zur Leberkapsel		konturüberschreitend		pendulierend		gesamt	
Beschwerden	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ja	3	12	7	28	13	52	2	8	25	100
nein	39	30	37	28	51	39	3	2	130	100

#### 4.8. Komplikationen der FNH

Im Gegensatz zum Leberzelladenom treten Komplikationen im Verlauf einer FNH sehr selten auf. Nach NIME et al. (1979) stehen dem mikroskopischen Nachweis von Hämorrhagien bei Leberzelladenomen in 54,1% der Fälle ein Anteil von 6,0% bei der FNH gegenüber. Andere Autoren stellen zusätzlich die Richtigkeit der histologischen Diagnose publizierter Fälle mit Hämorrhagie bei FNH in Frage (z.B. CHERQUI et al. 1995). Bei pendulierenden Tumoren besteht die Gefahr der Stieldrehung (SCHILD et al. 1987, Abb. 29 und Abb. 30).

**Abb. 29: Makroskopisches Bild einer pendulierend wachsenden FNH****Abb. 30: Pendulierende FNH im fundamentalen B-Bild**

## **4.9. Diagnostische Verfahren**

### **4.9.1. Anlaß der Diagnostik der FNH**

Bis 1983 wurde die asymptomatische FNH nach KREITNER et al. (1987) hauptsächlich als operativer Zufallsbefund (48,4%), durch die Autopsie (27,2%), die klinische Untersuchung (19,0%) oder durch Selbstpalpation (3,4%) entdeckt. Heute ist es die Oberbauchsonographie, die nach CHERQUI et al. (1995) in 74% der Fälle die FNH als Zufallsbefund findet.

### **4.9.2. Histologische Diagnostik**

Die Histologie stellt den Goldstandard in der Diagnostik der FNH dar. HILFIKER und VOCK (1992) empfehlen die Stanzbiopsie mit einer Feinnadel. Diese Vorgehensweise ist mit den biopsieüblichen Risiken behaftet und kann aufgrund von Treffer- und Interpretationsproblemen ohne eindeutige diagnostische Aussagen sein (SMITH EH. 1991). Schwierigkeiten bereitet die Ähnlichkeit der gewonnenen Zellen mit normalem Lebergewebe. Zur eindeutigen Diagnose ist der Zellverband notwendig. Voraussetzung ist, daß das Gewebe tatsächlich aus einem knotigen Leberareal gewonnen wurde.

Als weitere Möglichkeit bietet es sich an, während einer Laparoskopie oder Laparotomie histologisch verwertbares Material zu entnehmen. Eine derartig invasive Maßnahme sollte allerdings nur im Rahmen eines anderweitig geplanten abdominalen Eingriffs in Erwägung gezogen werden.

### **4.9.3. Laborchemische Untersuchungen**

Eindeutige Hinweise auf eine fokale noduläre Hyperplasie der Leber mittels laborchemischer Untersuchungen existieren nicht. CHERQUI et al. (1995) stellen in 51% normale Enzymwerte, in 17% eine gering erhöhte Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, sowie in 6% die (gering) erhöhte alkalische Phosphatase oder pathologische Aminotransferasen fest. Die  $\alpha$ -Fetoprotein-Konzentration im Serum ist normal.

Erst wenn die Läsion zu einer Kompression der ableitenden Gallenwege oder der Gefäße (V. portae, V. cava inferior) führt, können die Laborparameter pathologisch ausfallen.

## **4.10. Bildgebende diagnostische Verfahren**

### **4.10.1. Angiographie**

Bei der angiographischen Darstellung erscheint die fokale noduläre Hyperplasie als eine sehr gefäßreiche Raumforderung. Je nach Tumorgröße wird eine auffällig dicke zuführende Arterie und intratumoral ein radspeichenartiges Gefäßbild mit zentralem Ursprung sichtbar. Die

angiographische Identifizierung der Blutflußrichtung ist schwierig (TAKAYASU et al. 1995). Intratumoral wurden sowohl zentrifugale als auch zentripetale Blutflüsse nachgewiesen. In **Tabelle 26** sind die typischen angiographischen Merkmale der FNH aufgelistet.

**Tabelle 26: Angiographische Befunde der FNH**

Autor	Fallzahl	gefäßreich	radspeichenartiges Gefäßnetz	ektatische zuführende Arterie	Auffüllung	
					zentrifugal	zentripetal
	n	n	n	n	n	n
<b>Zurbriggen et al. 1975</b>	4	3	2	4	3	-
<b>Rogers et al. 1981</b>	11	9	-	4	3	4
<b>Schild et al.* 1987</b>	197	185	-	108	-	-
<b>Takayasu et al. 1992</b>	3	2	1	-	2	1
<b>Cherqui et al. 1995</b>	10	5	5	-	9	-

\* Literatursammelanalyse

Analog zur sonographischen Beobachtung beschreiben VELASQUEZ et al. (1979) zusätzlich eine kapilläre Kontrastierung in der venösen Phase.

SCHILD et al. (1987) berichten, daß bei 34 von 188 Patienten durch das angiographische Bild differentialdiagnostisch ein Malignomverdacht geäußert wurde, weil die Gefäßverteilung als bizarr einzustufen war.

HEINTZ und EHRENHEIM (1989) halten die Angiographie nur zur operativen Planung für indiziert.

#### 4.10.2. Szintigraphie

Typische szintigraphische Befunde einer FNH sind eine erhöhte oder normale Aufnahme kolloidaler Kontrastmittel, sowie die verzögerte Aufnahme im Tumorgebiet (hot spot) bei Anwendung der TBIDA-Technik (CHERQUI et al. 1995).

CHERQUI et al. lehnen die Verwendung von 99m-Tc-Sulfokolloid zum Nachweis der FNH wegen ihrer Unspezifität ab. Nach KURTARAN et al. (1997) stellen sich in 30-35% der Fälle fokale Defekte in der Aktivitätsverteilung dar, die eine Unterscheidung von malignen Tumoren unmöglich machen.

Nach GRATZ und WEIMANN (1998) kann für die FNH mit Tc-99m-Iminodiaceticessigsäure-Derivaten eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von nahezu 100% durch den Nachweis folgender Trias erreicht werden:

- Abbildung eines hypervaskularisierten Tumors durch positiven Kontrast in der Einstromphase des Tracers.



- Dichte und Funktion der Hepatozyten in der Raumforderung entsprechen der des umgebenden normalen Lebergewebes oder liegen höher (keine Negativdarstellung innerhalb der Parenchymphase).
- Eingeschränkter Tracer-(und damit Galle-)abfluß aus dem Tumor, wodurch sich die Läsion in der Spätphase positiv kontrastiert.

Bei einem 1991 von TANASESCU et al. publizierten Fall eines 13 Monate alten Kindes mit einem Hepatoblastom waren diese Kriterien allerdings auch nachzuweisen.

CHERQUI et al. (1995) favorisieren das Verfahren mit Trimethyl-Bromoimino-Diacetsäure (TBIDA), markiert mit 99m-Technetium. KURTARAN et al. (1997) und WETZEL et al. (1988) bemängeln jedoch die Spezifität, da auch bei hepatozellulären Karzinomen und Metastasen eine Anreicherung beobachtet wurde.

Zur Differenzierung der FNH vom Hämangiom schlagen o.g. Autoren die Kombination von Kolloid-, Gallenwegs- und Erythrozytenszintigraphie vor, was zu 90% möglich erscheint.

Insgesamt ist die szintigraphische Bestätigung einer FNH nach sonographischer Verdachtsäußerung möglich und in der klinischen Praxis etabliert. Wenngleich im eigenen Patientengut in 17 Fällen falsch negative szintigraphische Befunde vorkamen, ist die Kombination der Sonographie mit der Szintigraphie für die Diagnosestellung der FNH unter der Voraussetzung ausreichend, daß beide Methoden einen gleichlautenden eindeutigen Befund erheben. In keinem Fall trat in dieser Studie bei identischen Aussagen beider Verfahren eine falsch-positive Diagnose auf.

#### **4.10.3. Computertomographie**

Die Befunde der FNH bei nativer und kontrastmittelgestützter Computertomographie sind in **Tabelle 27** aufgelistet. In 60-85% erscheint die Raumforderung als hypodenses Gebilde. Da 15-20% der FNH im nativen CT isodens sind, können sie ohne Veränderung der Gefäßarchitektur oder der Organkonturen übersehen werden. Daraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß die Computertomographie zur FNH-Diagnostik unter Kontrastmittelinjektion zu erfolgen hat. Nach Bolusapplikation eines Kontrastmittels erfolgt in über 90% kurzfristig ein intratumorales arterielles Enhancement. Zusätzlich bildet sich in zwei Dritteln der Fälle hypodens sternförmig angeordnet das Narbengewebe der FNH ab.

**Tabelle 27: CT-Merkmale der FNH**

Autor	ohne KM			mit KM-Bolus	
	hypo-denser Tumor	iso-denser Tumor	intratumoral hypodenses Areal	Tumor-enhancement	intratumoral hypodenses Areal
<b>Majewski et al. 1982</b>	6/10	2/10	7/10	8/8	-
<b>Schild et al.* 1987</b>	79/94	13/94	31/94	60/64	42/64
<b>Cherqui et al. 1995</b>	-	-	-	53/53	32/53

\*Literatursammelanalyse

Die Computertomographie stellt mit einer Spezifität von 60% (CHERQUI et al. 1995) keine geeignete Alternative zur Diagnostik der FNH dar. Obwohl Kriterien für das Vorliegen der Raumforderung existieren, rechtfertigt die geringe Spezifität nicht den Einsatz dieser strahlenbelastenden Technik.

Nach unseren Studienergebnissen wird die FNH-typische Narbe sonographisch häufiger als im CT erfaßt. Zudem fiel in 14 von 57 Fällen auf, daß eine Computertomographie zwar durchgeführt wurde, diese jedoch zur Verifizierung der Diagnose keinen Beitrag leisten konnte (in 25% Befunde ohne Aussage zur Art der Raumforderung).

Die CT-Arteriographie mittels iodisiertem Öl kann Aufschluß über die Gefäßverhältnisse geben. In der Untersuchung von KUDO et al. (1991) war diese Methode aber weniger sensitiv als die sonographische Angiographie nach Injektion von kohlendioxidhaltigen Lösungen, weil die diagnostisch besonders wichtigen ersten Sekunden nach der Injektion im CT durch lange Scan-Zeiten verpaßt wurden.

Gallegängige Kontrastmittel sind für die CT-Diagnostik einer FNH wegen der uncharakteristischen Kontrastierung ungeeignet (SCHILD et al. 1987).

Verglichen mit dem Kontrastablauf im CT-Bild sind die dynamischen Änderungen der Tumorcharakteristika in der Power-Doppler-Sonographie unter Injektion eines Echosignalverstärkers entsprechend den 1998 von WERMKE und GASSMANN beschriebenen FNH-Kriterien nahezu identisch. Unter den Bedingungen von 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging oder Pulsinversion ist die sonographische Gefäßdarstellung bei gleichzeitiger Tumorabgrenzung mit höherer Auflösung sichtbar und kontinuierlicher darzustellen (s. Frage 8, S. 7).

#### 4.10.4. Magnetresonanztomographie

Die MRT stellt die bildgebende Untersuchung mit der bisher höchsten Spezifität für die FNH dar (CHERQUI et al. 1995: 98,3%, HERMAN et al. 2000: 90%). Im nativen MRT zeichnet sich diese Läsion durch folgende Eigenschaften aus:

- homogene Signalintensität,
- T1-Wichtung: iso- bis hypointens,
- T2 Wichtung: gering hyperintens,
- zentrales sternförmiges Gebiet (hypointens in T1, hyperintens in T2).

CHERQUI et al. (1995) haben die zentrale Narbe in 78%, KREFT et al. (1990) nur in 50% der Fälle beobachtet.

Nach RUMMENY et al. (1989) ist die Differenzierung von Lebertumoren anhand der Narbenkonfiguration unzureichend. Wenngleich nach Angaben dieser Autorengruppe im MRT Narben unterschiedlicher Ätiologie abgrenzbar sein sollen (z.B. die „kollagene“, die „entzündliche“ und die „vaskularisierte“ Narbe), gelingt die Unterscheidung verschiedener Tumorarten nicht hinreichend sicher, weil alle primären Lebertumore diese verschiedenen Entitäten aufweisen können.

Nach HAMM et al. (1994) stellt die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie eine wertvolle Ergänzung in der Charakterisierung hepatischer Läsionen dar. KACL et al. (1997) halten den Ausschluß einer malignen Leberneoplasie sowie die spezifische Diagnose „FNH“ mit dem gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA für möglich. Dieses und das Kontrastmittel Mn-DPDP werden als „leberspezifisch“ eingeordnet (SAHANI et al., 2002).

Der Einsatz von Gadolinium-DOTA führt:

- intratumoral zu einem raschen arteriellen Enhancement und
- auf späten T1-Bildern zur Kontrastmittelakkumulation innerhalb des Narbengewebes.

GRAZIOLI et al. (2001) finden nach den genannten Kriterien in 79% ein typisches Verhalten der FNH (n=100). Auch atypische FNH lassen sich den Autoren zufolge zu 90% mittels Gd-DOTA korrekt charakterisieren.

Nach Untersuchungen von PRECETTI-MOREL et al. (1999) und PALEY et al. (2000) ist der Einsatz von Eisenoxid zur Darstellung der FNH ebenfalls geeignet, weil es von den Kupfer'schen Sternzellen aufgenommen wird. Dabei zeichnet sich die FNH durch einen signifikanten Intensitätsverlust des Signals auf T2-gewichteten Bildern aus und ist somit von anderen Raumforderungen der Leber zu differenzieren.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß der Angiographie, Szintigraphie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie Gemeinsamkeiten im Kontrastverhalten von fokalen nodulären Hyperplasien eigen sind, die sich aus dem morphologischen Aufbau und der Hämodynamik dieses gefäßreichen Tumors erklären lassen (s. Frage 8, S. 7).

#### 4.10.5. Konventionelle Sonographie

Die fokale noduläre Hyperplasie stellt sich sonographisch als blumenkohlartig lobulierter, scharf abgrenzbarer Tumor mit einer variablen Echogenität dar (MAJEWSKI 1984, HILFIKER 1992, NISENBAUM et al. 1995). Ein zentraler Narbenstern kann sichtbar sein, wird jedoch in bisherigen Untersuchungen nicht regelmäßig gefunden (WANG et al. 1997).

In der vorliegenden Studie konnten in der konventionellen Sonographie folgende Eigenschaften der FNH nachgewiesen werden:

- zentraler Narbenstern (96%),
- lobulierte („blumenkohlartige“) Kontur (94%),
- scharfe Abgrenzbarkeit (85%),
- durch subkapsuläre Lage bedingte Konturveränderung der Leber (67%),
- zentrale Lage im Lebergewebe (26%),
- haloartiger Randsaum (22%),
- Verkalkungen (15%),
- pendulierender Tumor (3%).

Bemerkenswert ist, daß bei den neun kleinsten Tumoren (12–20mm) in acht Fällen ein Narbenstern erkennbar war (s. Frage 3, S. 7).

Die Echogenität der FNH variiert in Abhängigkeit von ihrer Größe (**Tab. 10**), dem Fettgehalt des umgebenden Lebergewebes und dem Ausmaß des Narbengewebes (**Tab. 28**).

**Tabelle 28: Echogenität der FNH**

Autor	Fallzahl (n)	echoarm (%)	echogleich (%)	echoreich (%)	echokomplex (%)
<b>Majewski et al. 1984</b>	10	33	33	22	12
<b>Cherqui et al. 1995</b>	35	30	45	25	0
<b>Uggowitz et al. 1999</b>	49	35	55	8	2
<b>eigene Studie 2001</b>	161	53	20	25	2

Die im Vergleich zu anderen Autoren in der eigenen Untersuchung geringe Zahl an echogleichen Raumforderungen und die höhere Fallzahl an echoarmen Tumoren ist aus der höheren Nachweisrate einer intratumoralen Narbenstruktur und der damit verbundenen Abgrenz-

ung darin eingebetteter hyperplastischer Parenchymknoten zu erklären. Seit der Verfügbarkeit hochauflösender Scanner untersucht die Arbeitsgruppe um WERMKE jede Raumforderung mit hochfrequenten Schallwandlern (soweit es die Eindringtiefe gestattet mit bis zu 12 MHz). Die zunehmende Rate an Verkalkungen innerhalb der FNH (Anstieg von 7% anlässlich der ersten Untersuchung auf 15% in Verlaufskontrollen) ist Ausdruck degenerativer Veränderungen der Läsionen. Aus histologischen Verlaufsuntersuchungen ist bekannt, daß es innerhalb der Tumorarterien zu progredienten Gefäßverödungen kommt (FUKUKURA et al. 1998).

Nach BRUNETON et al. (1996, 422 Fälle mit Leber Raumforderungen unterschiedlicher Dignität) spricht ein peritumorales Halo für die Malignität einer Läsion (Wahrscheinlichkeit > 97%). Dem stehen 22% der hier untersuchten fokalen nodulären Hyperplasien gegenüber, die eine solche haloartige Randbegrenzung erkennen ließen. Unsere Kontrastmittel- und Farbdoppler-Untersuchungen zeigen aber, daß ein großer Teil dieser Phänomene durch randständige Tumorarterien geringen Gefäßkalibers verursacht werden. Die im seitlichen Randbereich einer FNH oft sichtbaren Säume geringer Echogenität erklären sich zusätzlich aus der Schallbeugung und der limitierten lateralen Auflösung der Schallwandler. Da das Blut der FNH nach den Untersuchungen von FUKUKURA et al. (1998) teilweise über die Sinusiole des umgebenden Lebergewebes drainiert wird, wäre der echoarme Randsaum teilweise auch durch den vermehrten Blutgehalt in dieser Region zu deuten. Im B-Bild sind Tumorgefäße in der Leber ab einer Lumenweite von etwa einem Millimeter darstellbar.

SCHILD et al. (1987) beschrieben im Randbereich der FNH in 8,1% einen kapselartigen echoreichen Saum. Dieser hat bei der FNH im Gegensatz zum Adenom und vielen Leberkarzinomen kein eindeutig faßbares morphologisches Korrelat, weil der fokalen nodulären Hyperplasie in der Regel eine Kapsel fehlt. Möglicherweise ist der echogene Saum durch die Kompression des umgebenden Lebergewebes verursacht. Wir haben einen reflexreichen peritumoralen Saum lediglich in zwei Fällen mit einer FNH beobachtet.

CHERQUI und Mitarbeiter (1995) empfehlen die konventionelle Sonographie als Screeningmethode für die FNH. SCHILD et al. (1987) verweisen jedoch darauf, daß bei 15 von 115 Patienten mehrzählig angelegte fokale noduläre Hyperplasien dem sonographischen Nachweis entgangen sind. Die genannte Autorengruppe hebt hervor, daß isoechogene Tumoren, die subkapsuläre Lage von Raumforderungen nahe der ventralen Leberkontur und die FNH im linken Leberlappen diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Mit der Verwendung hochfrequenter Schallköpfe halten wir die genannten Probleme zumindestens bei Tumoren nahe der ventralen Leberkontur und bei den vermeintlich isoechogenen Läsionen für überwindbar.

#### **4.10.6. Doppler-Sonographie**

Die Doppler-Sonographie beruht auf der Detektion von Frequenzverschiebungen, die entstehen, wenn eine Schallwelle auf sich relativ zum Empfänger bewegende Reflektoren trifft. Deren Geschwindigkeit und Richtung lassen sich anhand von Frequenz und Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwelle, dem Winkel zwischen Schallwelle und Reflektor, sowie dem entstehenden Frequenzshift berechnen (Doppler-Gleichung).

Beim „pulsed wave“-Verfahren (pw-Doppler) werden die Schallwellen im Gegensatz zum „continuous wave“-Verfahren pulsatil abgegeben. Über die Differenzierung der Signallaufzeit wird eine Tiefenauflösung erreicht. Durch die pw-Doppler-Sonographie können somit Blutgefäße in Raumforderungen detektiert werden. Die Empfindlichkeitsgrenze des gepulsten Dopplers in der Detektion geringer Strömungsgeschwindigkeiten ist von der notwendigen Eindringtiefe und damit der Pulsrepetitionsfrequenz abhängig. Für Lebergefäße liegt sie etwa bei 1-2 cm/s.

Mit der Anwendung des Doppler-Verfahrens werden sowohl die Beurteilung der Tumorvaskularisation als auch quantitative Aussagen zur Hämodynamik möglich. Durch die Auswertung der Änderungen der Flußgeschwindigkeit anhand eines Geschwindigkeitsprofils lassen sich Aussagen über Pulsatilität und Widerstand in einem Blutgefäß treffen.

##### **4.10.6.1. Farb- und Powerdoppler im Vergleich**

Zur Darstellung werden entweder die Richtung der Reflektoren im Blutgefäß (Farb-Doppler) oder die Intensität des Flusses (Power-Doppler) in Projektion auf das B-Bild gebracht. Die Darstellungsmöglichkeiten ergänzen einander.

Im pw-Doppler können Venen und Arterien anhand ihrer Flußprofile unterschieden werden. Die elektronische Signalverstärkung führt jedoch zum Anstieg der Amplitude des Systemrauschens, was die Detektion langsamer Strömungsgeschwindigkeiten behindert oder unmöglich macht, da deren Signalintensität häufig unterhalb der Rauschgrenze liegt.

Im Power-Doppler wird die Amplitude der Doppler-Frequenz als Ausdruck der Flussintensität erfaßt. Dadurch wird das Signal-Rausch-Verhältnis auf Kosten einer niedrigeren zeitlichen Auflösung verbessert. Diese Technik ist im Vergleich zum Farb-Doppler anfälliger für Bewegungs- und Gewebsartefakte (Clutter).

Als Clutter werden störende Signale bezeichnet, die durch Atem- und Herzmuskelbewegungen, mitgeteilte Pulsationen und Relativbewegungen des Wandlers zur Haut des Patienten entstehen. Diese werden vom Schallwandler als Dopplersignal erfaßt.

Ebenfalls zum Clutter zählen Echos starker stationärer Reflektoren, die ein Powersignal imitieren können (Strukturen mit hoher akustischer Impedanz, z.B. Gallensteine, Zwerchfell). Somit resultieren vielfache Artefaktmöglichkeiten, die als „Blutfluß“ fehlinterpretierbar sind.

### **Farb-Doppler-Sonographie**

Mit dem Farb-Doppler-Sonographen sind die größeren Blutgefäße einer FNH nachweisbar. KUDO et al. (1992) publizierten über die intratumoralen Gefäßverhältnisse mit der farbko-dierten Dopplersonographie. Die Arbeitsgruppe beschrieb zentrifugal angeordnete arterielle Spektren, die zentral aus der FNH abzuleiten sind.

WANG et al. (1997) fanden im Color-Doppler folgende Eigenschaften einer FNH:

- radspeichenartige Arterienanordnung,
- korbartiges Gefäßbild,
- pulsatile, mitunter auch kontinuierliche Dopplerkurven der intratumoralen Gefäße.

In der eigenen Auswertung konnten in 82% arterielle Spektren, zusätzlich in 36% der Fälle venöse Signale nachgewiesen werden (s. Frage 5, S. 7).

### **Powerdoppler**

UGGOWITZER et al. (1997) demonstrierten die Überlegenheit der Sensitivität des Power-Dopplers gegenüber der des Farb-Dopplers. Die FNH war mit dem Power-Doppler in 83,3% der Fälle als hypervaskularisierte Läsion zu sehen im Gegensatz zu 33% unter Verwendung des Farb-Dopplers.

Im eigenen Patientengut sind fast alle fokal-nodulären Hyperplasien durch den Power-Doppler als hypervaskularisierte Läsionen eingeordnet worden (96,7%). Das zuführende Gefäß ist damit ebenso fast immer nachzuweisen. In 90% fällt bereits im nativen Power-Doppler die radspeichenartige Aufzweigung entlang der Narbensepten auf (s. Frage 5, S. 7).

Abweichende Gefäßverläufe können als Vaskularisationsvarianten, aber auch als Zeichen einer Degeneration bewertet werden. Die Verlaufsuntersuchungen zeigten, daß eine Gefäß-rarifizierung auftritt. Dadurch wird die sonographische Artdiagnostik erschwert.

Die Tumorarterien der FNH zeichnen sich durch einen hohen enddiastolischen Fluß aus. Bei der Auswertung der Doppler-Kurven fallen niedrige Widerstands- und Pulsatilitätsindizes auf (s. Frage 5, S. 7). Sie erklären den sehr raschen Kontrastmitteleinstrom in der Angiographie

und bei den kontrastmittelgestützten Schnittbildverfahren (CT, MRT, echosignalverstärkte Sonographie).

UGGOWITZER et al. (1999) postulierten, daß eine Differenz der Widerstandsindizes der Tumorarterien von mehr als 0,10 im Vergleich zur A. hepatica communis bei niedrigem RI in einer gefäßreichen Läsion für eine FNH spricht. Diese Aussage trifft in der vorliegenden Untersuchung für 96% aller FNH zu (**Tab. 29**). Die mittlere Differenz (D) unserer Fälle liegt deutlich über dem von UGGOWITZER ermittelten Wert ( $D=0,34$ ).

**Tabelle 29: Vergleich der Widerstandsindices (RI) von Tumorarterien und A. hepatica communis**

Autor	Fallzahl	RI	RI	mittlere RI-	Signifikanz
	n	FNH-Arterien	A.hep.com.	Differenz	p<
Uggowitzer et al.	18	0,51±0,09	0,68±0,06	0,14	0,001
eigene Studie	47	0,42±0,11	0,71±0,10	0,34	0,001

#### 4.10.6.2. Dreidimensionale Gefäßrekonstruktion

Hochleistungsscanner verfügen meist über die Möglichkeit dreidimensionaler Gefäßrekonstruktionen („Volumen-Scan“, „Power-Angiogramm“). Dabei erscheinen die Gefäße des untersuchten Gebietes perspektivisch auf dem Monitor und können dreidimensional frei wählbar betrachtet werden.

Neben der radspeichenartigen Gefäßaufteilung weisen fokale noduläre Hyperplasien ein korbartig den Tumor umfassendes Arteriennetz auf. Dieses Bild lag in unserer Auswertung in 90,5% der Powerangiogramme vor (Abb. 14 und Abb. 15). Der korbartige Charakter der Gefäßarchitektur wird besonders dann deutlich, wenn der zentrale Knotenpunkt der Gefäßaufzweigung einer zuführenden Arterie randnah der FNH liegt.

WANG et al. (1997) erwähnen das korbartige Gefäßbild erstmals 1997. Untersuchungen anderer Autoren konzentrieren sich hauptsächlich auf den radspeichenartigen Gefäßverlauf (WERMKE und GASSMANN, 1998). Die vorliegende Studie zeigt, daß die korbartige Gefäßanlage der Läsion ein typisches Merkmal der FNH ist. Dieses Zeichen kann mit zunehmender Anwendung der 3D-Option zur differentialdiagnostischen Abklärung beitragen.



#### **4.10.7. Sonographische Darstellung mittels Echosignalverstärker**

MATSUDA und YABUCCI (1986) publizierten erstmalig über die sonographische Diagnostik von Leberraumforderungen unter Anwendung CO<sub>2</sub>-haltiger Infusionen. Versuche, die Ergebnisse dieser kontrastverstärkten Sonographie zu verbessern, wurden später von KUDO et al. (1991) und VELTRI et al. (1994) publiziert. Sie injizierten eine Mischung aus CO<sub>2</sub>, heparinisierter Kochsalzlösung und Eigenblut über einen Katheter direkt in die Leberarterie. Die Gasbläschen hatten dabei eine Größe von  $34 \pm 18 \mu\text{m}$  und wirkten als Reflektor mit verbesserter Gefäßdarstellung im Farb-Doppler. In der Detektion gefäßreicher Raumforderungen waren die Sonogramme der konventionellen Angiographie überlegen. In den ersten beschriebenen Fällen einer FNH konnte durch KUDO et al. (1991) gezeigt werden, daß die typischen Durchblutungsbilder auch bei kleineren Läsionen nachweisbar sind, was mit Hilfe der konventionellen Angiographie, CT, Szintigraphie oder MRT nicht gelungen war.

##### **4.10.7.1. Wirkungsprinzip der Echosignalverstärker**

Levovist<sup>®</sup> setzt sich aus D-Galaktose-Mikropartikeln (99,9%) und Palmitinsäure (0,1%) zusammen. Bei der Rekonstitution mit Wasser entstehen Luftbläschen mit einem mittleren Durchmesser von 2-3  $\mu\text{m}$ . Galaktose dient als Trägersubstanz. Palmitinsäure umhüllt als dünner Film die Bläschen.

Die Lösung wird in einer Konzentration von 300mg/ml und gewichtsabhängig in einer Menge von 2,5 oder 4 g als Bolus über einen peripheren venösen Zugang verabreicht.

Die Blasen überstehen die Passage der Pulmonalstrombahn weitgehend unbeschadet. Im Untersuchungsgebiet erhöhen sie die Anzahl der akustischen Grenzflächen innerhalb der Blutgefäße und verbessern das Signal-Rausch-Verhältnis um bis zu 20dB. Die daraus resultierende Sensitivitätszunahme ermöglicht es, langsame Strömungen bzw. kleinere Gefäße darzustellen.

Die Größe der Mikroblasen muß unter 8  $\mu\text{m}$  liegen, da dieses Maß dem kleinsten Gefäßquerschnitt der zu passierenden Lungenstrombahn entspricht. Nach TANO et al. (1997) sind mehr als 99% der Levovist<sup>®</sup>-Blasen kleiner als 8  $\mu\text{m}$ ; 50% sind kleiner als 2  $\mu\text{m}$ .

Die Mikroblasen sollten eine hinreichende Stabilität und Elastizität besitzen, um nicht in den Lungenkapillaren durch Scherkräfte zerstört zu werden. Die Blasenelastizität ist ferner für eine ausreichende mechanische Festigkeit gegenüber den Druckschwankungen des Ultraschallfeldes notwendig, da die Schallwellen Mikroblasen zerstören.

Mit dem Auftreten der Mikroblasen im Untersuchungsgebiet zeigt sich sofort der erwartete Verstärkungseffekt. Im B-Bild erkennt man den Bolus durch szintillierende Echos innerhalb der Gefäßlumina. Im Farb- oder Power-Doppler werden die Farbwerte intensiver, wodurch sich nativ nicht nachweisbare Gefäße erkennen lassen.

#### 4.10.7.2. Artefakte

Die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Signalverstärker wird durch Artefakte erkauft (WERMKE und GASSMANN, 1998):

- „Bubble noise“ resultiert durch die Mikroblasenzerstörung im Ultraschallfeld. Die Druckschwankungen der Ultraschallwelle führen zu einer rhythmischen Änderung des Durchmessers und damit zum Platzen der Blasen. Dies ist mit der Aussendung eines akustischen Signals verbunden, das vom Sonographiegerät in allen Modi detektiert wird. Der unidirektionale Power-Doppler zeigt diesen Effekt mit einem „Aufblitzen“ der zerstörten Blasen in den Kapillaren. Es entsteht ein „Farbteppich“, der von der Mikrovaskularisation ausgeht. Densitometrische Messungen werden durch „bubble noise“ verfälscht. Dieser eigentlich nachteilige Effekt ermöglicht aber die Detektion von quasi statischen Mikroblasen. Das bedeutet einen Blasennachweis auch in Gefäßen, in denen kaum noch Fluß vorhanden ist. Das Signal der Blasenzerstörung wird in der Bildgebung als „Flash“-Technik genutzt. Die Methode ist als „Akustisch Stimulierte Akustische Emission“ (ASAE) oder „transient scattering“ bekannt.
- „Blooming“ entsteht, wenn es mit dem Erscheinen der Mikroblasen im Untersuchungsgebiet auch im Gefäßrandbereich zur Signalverstärkung kommt. Die Farbkodierung überschreitet dann die anatomischen Grenzen der Blutgefäße („small vessel blooming“). Durch Verstärkungsreduktion und Anheben der Wandfilter gelingt die Anpassung der Farbdarstellung. In größeren Gefäßen kann durch Mehrfachstreuung an den Blasen und der distalen Gefäßwand eine Signalwegverlängerung eintreten, die vom Gerät als Phantomgefäß hinter dem Originalgefäß angezeigt werden („big vessel blooming“). „Blooming“ und „bubble noise“ sind hauptsächlich dafür verantwortlich, daß bei hoher Gefäßdichte, wie in der Leber, ein „Meer an Farbklecksen“ entstehen kann, wodurch die anatomischen Grenzen innerhalb der Farbkodierung verschwimmen. Die Technologie des 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging vermag dieses Problem zu lösen (WERMKE und GASSMANN, 1998, KIM et al. 1999, WILSON et al. 2000).
- Abschattung anatomischer Strukturen distal großer Mikroblasenkonzentration kann entstehen, wenn der Schall auf dem Weg durch solche Regionen (z.B. ein sehr gefäßreicher

Tumor oder der Kontrastmittelbolus in großen Gefäßen) so stark gestreut wird, daß das in Ausbreitungsrichtung dahinter gelegene Gewebe keine auswertbare Rückstreuung zum Schallwandler liefert.

#### **4.10.7.3. Handhabung des Kontrastmittels**

In der Praxis erfolgt die Verabreichung von Levovist® nach Anmischen des Granulates mit sterilem Wasser, kurzzeitigem Schütteln (etwa 10 Sekunden) und zweiminütiger Equilibationszeit. Dann ist eine für etwa 15 Minuten stabile Injektionslösung vorhanden. Die Suspension ist untoxisch, als Kontraindikation gilt die Galaktosämie.

Die in einer Information vom Leiter dieser Studie mitgeteilten Beobachtungen über Nebenwirkungen von Levovist® nach ca. 5.000 echosignalverstärkten Sonographien äußern sich bei 3% der Patienten in leicht schmerzhaften lokalen Venenreizungen. Ein Prozent der Frauen gab überwiegend als angenehm empfundene lokal-thermische Sensationen im Bereich des kleinen Beckens an.

#### **4.10.7.4. Harmonic Imaging**

##### **Native Harmonic Imaging**

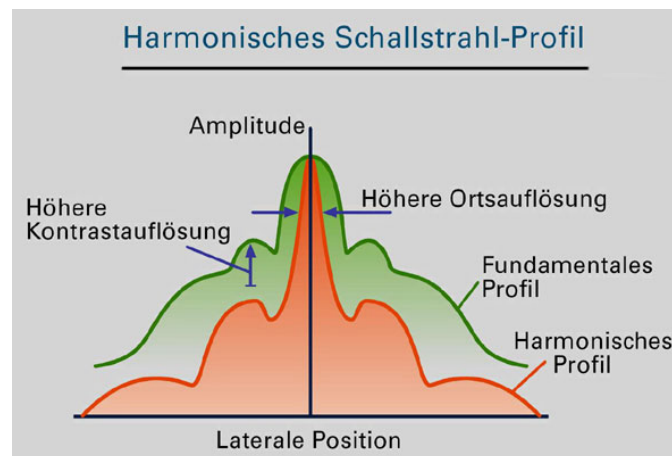
Gewebe und Mikroblasen lassen sich durch die Ultraschallwelle in Schwingungen versetzen. Diese erfolgen in Resonanz, also mit der gleichen Frequenz, wie die der ausgesendeten Welle. Dadurch entsteht eine eigene Schallwelle, die sich nun aber aus dem kompletten Spektrum der harmonischen Schwingungen zusammensetzt. Analog der sogenannten „Obertöne“ bei Musikinstrumenten besitzen diese eine Frequenz, die einem ganzzahligen Vielfachen der Ausgangsfrequenz entspricht. Deren Energie ist jedoch bedeutend geringer. Die Anregungsfrequenz wird dabei als erste harmonische oder fundamentale, das zweifache dieser Frequenz als zweite harmonische Schwingung bezeichnet. Beide Signale können im Ultraschallgerät verarbeitet werden.

Zur Bildgebung mit dieser Methode bedarf es nicht unbedingt des Einsatzes eines Echosignalverstärkers. Das Verfahren wird dann als „Native-“ oder „Tissue Harmonic Imaging“ bezeichnet und findet Anwendung bei schlechten Untersuchungsbedingungen. Die Steigerung von Kontrast- und Ortsauflösung beschränkt sich nicht nur auf adipöse und schwierig zu untersuchende Patienten, sondern sie trägt in vielen Fragestellungen zu einer höheren diagnostischen Sicherheit bei.

Die Wirkung des Harmonic Imaging-Verfahrens auf die Bildqualität wird durch die Schallstrahlprofile verdeutlicht. **Abbildung 31** zeigt die relativen lateralen Ausdehnungen der

fundamentalen und harmonischen Signale. Im Vergleich zur konventionellen Bildgebung sind die für die Bildartefakte verantwortlichen Nebenkeulen erheblich reduziert. Diese Nebenkeulen sind auch der Grund dafür, daß die Bildqualität (Rauschen, Orts- und Kontrastauflösung) in der konventionellen Bildgebung besonders bei adipösen Patienten und anderen schwierigen Untersuchungsbedingungen oft diagnostisch unzureichend sind.

Die geringere Breite der harmonischen Schallkeule führt zu einer besseren lateralen Auflösung. Zusätzlich sichert die Breitbandtechnik den Erhalt der axialen Auflösung. Die Bilder erscheinen klarer und schärfer, mit weniger Rauschen und in einer höheren Auflösung.



**Abb. 31: Harmonisches Schallstrahlprofil**

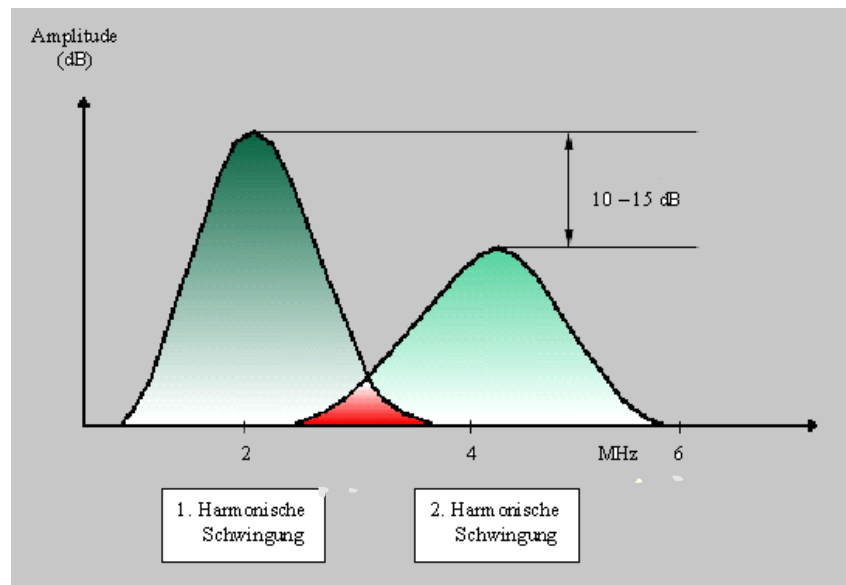
### Second Harmonic Imaging

Bei einigen Echosignalverstärkern ist der Anteil der zweiten harmonischen Welle bei geeigneter Sendeleistung zur sonographischen Bildverarbeitung noch ausreichend. Die ausschließliche Messung dieses Anteils in Verbindung mit dem fundamentalen B-Bild (Betrachten der ersten harmonischen Welle) wird als 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging bezeichnet (Abb. 32).

Es existieren zwei Methoden zur Trennung fundamentaler von harmonischen Echos:

- Beim frequenzbasierten 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging werden die harmonischen Anteile (in erster Linie die stärkeren zweiten Schwingungen) durch einen Bandpassfilter von den fundamentalen Anteilen separiert. Damit die Trennung möglichst wirkungsvoll ist, muß die Bandbreite des Sendepulses schmal gewählt werden. Dies reduziert die axiale Auflösung und kann wegen der zwangsläufigen Überlappung der fundamentalen und harmonischen Anteile zu einer verminderten Kontrastauflösung führen.
- Bei der Pulsinversionstechnik werden zwei um 180° versetzte Impulse ausgesandt, die im Gewebe die üblichen fundamentalen Echos erzeugen. Gleichzeitig treten harmonische Schwingungen auf. Die fundamentalen Signale löschen sich bei Addition der phasenversetzten Schwingungen aus. Daher bleiben zum Bildaufbau nur die harmonischen Gewebs-

echos übrig. Artefakte, die durch Bewegungen hervorgerufen werden, sind durch entsprechende Pulsfolgefrequenzen auf ein Minimum zu reduzieren.



**Abb. 32: Spektrum der Rückstreuung von Levovist® nach Anregung durch einen Ultraschallimpuls.**

#### **4.10.7.5. Kombiniertes Einsatz von Echosignalverstärker, Power-Doppler und 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging in der Diagnostik der FNH**

2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging und Pulsinversion können mit Echosignalverstärkern angewandt werden. Die Methoden gestatten die Detektion langsamer Blutflüsse mit Darstellung von angiographieähnlichen Blutgefäßbäumen sowie dem Perfusionsnachweis in parenchymatösen Organen. Die Wirkung beruht darauf, daß bei genügend hohen Schalldruckamplituden die harmonischen Anteile der Streuechos von Mikroblasen eines Signalverstärkers sehr viel größer sind als die harmonischen Gewebsechos. Als Nachteil von 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging muß wegen der hohen mechanischen Indices ( $MI > 0,7$ ) eine rasche Blasenelimination in Kauf genommen werden. Das Verfahren macht deshalb eine getriggerte Untersuchungstechnik notwendig, die subjektiven Einflüssen unterworfen ist. Zusätzlich ist die Detektion von Gefäßsignalen aus Raumforderungen tiefer gelegener Regionen begrenzt (z.B. in den Lebersegmenten VII oder VIII), in vielen Fällen unmöglich.

Pulsinversion kann mit Schallwandlern über einen weiten Frequenzbereich eingesetzt werden. Die starken Echos von Signalverstärkern in den größeren Blutgefäßen und im Kapillarsystem parenchymatöser Organe bzw. in Tumoren dominieren bei diesem Verfahren das Schnittbild. Selbst Einzelblasen erscheinen als brillante Lichtpunkte und sind im Strömungsprofil der Blutgefäße zu verfolgen. Da in der Gefäßdarstellung zur suffizienten Signalbeobachtung we-

sentlich geringere mechanische Indices notwendig sind (MI zwischen 0,15–0,30), werden pro Zeiteinheit weniger Mikroblasen zerstört, was ein längeres Untersuchen möglich macht.

Die Sendeimpulse können in individueller Weise programmiert werden. Dadurch wird es möglich, einem längeren Intervall von Impulsen mit niedrigen mechanischen Indices eine Salve mit hohen Indices folgen zu lassen (Flash-Technik). Dieses Vorgehen ermöglicht vor allem in der Portal- und Spätphase den unmittelbaren Bildvergleich von signalverstärkerreichem und bläschenarmem Gewebe.

Ein weiterer Vorteil der Pulsinversion ist, daß die Tiefenabhängigkeit zu ortender Blutgefäße geringer ist. Die Signalanflutung von Tumoren in den kranio-kaudalen Lebersegmenten kann dadurch besser dargestellt werden, als es mit der Technologie des 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging möglich ist.

Nachteil der Pulsinversionstechnik ist, daß Gewebestrukturrechos im Sonogramm in den Hintergrund treten. Dies erschwert die Tumorfokussierung während der signalverstärkten Untersuchungsphase. Mit der derzeitig verfügbaren Software für die Geräteeinstellung ist die Auflösung von Leberraumforderungen im B-Bild limitiert, weil das native Grauwertbild bei niedrigen MI-Werten sehr dunkel erscheint.

Die klinische Anwendung beider Verfahren erfordert exakt abgestimmte Parametereinstellungen am Sonographiegerät, ein hohes Maß an physikalisch-technischen Kenntnissen und langjährige Untersuchungserfahrungen.

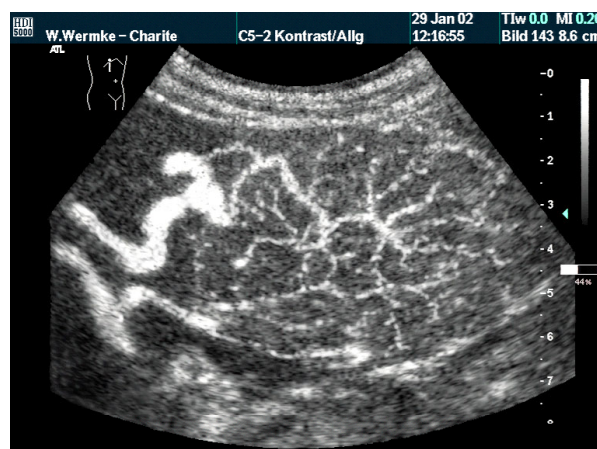
HOSTEN, KIM, STROBEL und andere Autoren waren der Ansicht, daß eine Aussage über den Kontrastverlauf in Leberhämangiomen (die wegen ihrer höheren Inzidenz häufiger als FNH untersucht wurden) mittels Echosignalverstärker im Farb- oder Power-Doppler-Modus unmöglich sei. So beschrieben HOSTEN et al. 1997, daß der First-Pass-Effekt des injizierten Signalverstärkerbolus in der Leber für die sonographische Charakterisierung fokaler Leberläsionen ungeeignet sei. KIM et al. postulierten 1999, daß in Hämangiomen mittels Power-Doppler und Echosignalverstärker keine bessere Flußdetektion möglich wäre. STROBEL et al. stellten im Jahre 2000 fest, daß die intratumorale Durchblutung in Hämangiomen aufgrund der geringen Größe der Kapillaren und den dort vorhandenen langsamen Strömungsverhältnissen kaum sichtbar gemacht werden können.

Durch die Kombination von 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging und die Power-Doppler-Sonographie ist es jedoch WERMKE und GASSMANN bereits 1996 möglich gewesen, unter getriggelter Scantechnik die oben geschilderten Schwierigkeiten zu beheben und hämodynamische Charakteristika bei der Kontrastierung von fokalen nodulären Hyperplasien im Vergleich zu anderen Leberraumforderungen zu erkennen. Die Arbeiten von TANO et al. (1997), HART-

MEIER und OTTO (1999), KIM et al. (1999, 2000) und WILSON et al. (2000) bestätigten, daß peri- und intratumorale Gefäße durch den Einsatz von Signalverstärkern darstellbar sind. Die Detektionsgrenze geben ALBRECHT et al. (2000) mit deutlich kleiner 1 cm Durchmesser an. Mit der Signalverstärkung gelingt die Darstellung von Gefäßen selbst bei minimalem Fluß.

Probleme des Kontrastmitteleinsatzes resultieren hauptsächlich aus der Kurzlebigkeit der Mikroblasen und des starken Signalabfalls ab 10 cm Eindringtiefe (WERMKE und GASSMANN 1998, ALBRECHT et al. 2000).

Die angiographische Kontrastierung der FNH läßt sich gut mit den signalverstärkten Bildern in der Power-Doppler-Sonographie vergleichen. Auch das Power-Angiogramm zeigt bei fokalen nodulären Hyperplasien keine atypischen Tumorgefäße oder gar chaotische Gefäßanordnungen (Abb. 14 und Abb. 15). Shuntbildungen traten in der vorliegenden Untersuchung in zwei Fällen auf. Zentrifugale Auffüllung im herkömmlichen Angiogramm wird auch sonographisch gesehen. Ein radspeichenartiges Gefäßnetz mit einer zentralen versorgenden Arterie, sowie ein spätes Signalmaximum innerhalb der FNH tritt in ähnlicher zeitlicher Zuordnung wie bei der konventionellen Angiographie auf (Abb. 33 und Abb. 19 bis Abb. 24).



**Abb. 33: FNH in der Pulsinversion (Sonovue®). Radspeichenartiges Tumorgefäßbild.**

Nach ALBRECHT et al. (2001) stellt die kontrastmittelverstärkte Sonographie mit einer Sensitivität und Spezifität von je 88% eine Alternative zu den bisherigen bildgebenden Verfahren für die Diagnostik fokaler Leberläsionen dar. MELONI et al. (2001) kommen zum gleichen Schluß, betonen aber, daß die Sensitivität der MRT für die Darstellung fokaler Leberläsionen bislang noch unerreicht ist.

#### 4.10.7.6. Ergebnisse der echosignalverstärkten Sonographie

In der vorliegenden Untersuchung konnten die Beschreibungen von KUDO et al. (1992) bzw. VELTRI et al. (1994) bestätigt und spezifiziert werden. Etwa zehn Sekunden nach intravenöser Injektion des Signalverstärkers als Bolus kontrastiert sich das zuführende Gefäß. Diese Arterie verläuft oft bis in das Tumorzentrum und verzweigt sich dann radspeichenartig, wobei es durch den Signalverstärkereinstrom zur zentrifugalen Auffüllung kommt. Liegt diese Aufzweigung der zuführenden Arterie peripher, erscheint eine Gefäßstruktur, die die Läsion korbartig umfaßt. In der Kapillarphase, mit etwa 20s p.i. früh einsetzend, fällt die FNH durch eine besonders scharfe Abgrenzung zum umgebenden Leberparenchym auf. Bei Tumoren >7 cm Durchmesser ist ein Schallschatten möglich, der zur inkompletten Kontrastierung der Läsion führt. In der Portalphase (um die 35. Sekunde p.i.) ist die Raumforderung maximal kontrastiert. Nach etwa 180 Sekunden ist das Kontrastmittel wieder „ausgewaschen“ (Abb. 19 bis Abb. 24 und Abb. 35 bis Abb. 37, s. Frage 6 und 7, S. 7).

Das „Auswaschen“ des Signalverstärkers ist im hohen Maße von der Insonationsdauer und den Einschallpausen, sowie von der Gefäßdichte im Schallfeld und der Strömungsgeschwindigkeit der Mikroblasen abhängig. Je länger sonographisch beobachtet wird, desto mehr Mikroblasen werden zerstört. Je geringer die Strömungsgeschwindigkeit in den Blutgefäßen ist, desto länger verweilt der Signalverstärker im Schallfeld. Sicherlich wirkt sich die Tumervaskularisation auf die Signaldichte aus. In der Beeinflussung der Auswaschphase spielt sie im Vergleich zu den oben genannten Faktoren jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

**Tabelle 30: Darstellung charakteristischer Merkmale in der echosignalverstärkten Power-Doppler-Sonographie bei 138 Untersuchungen von Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien**

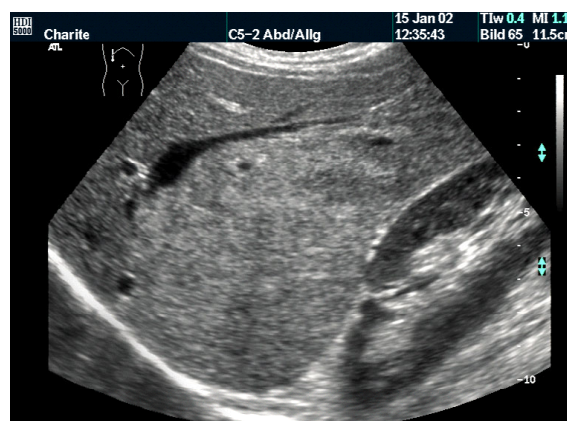
Durchblutungsphase	Beobachtetes Merkmal	Häufigkeit	
		n	%
<b>Früharterielle Phase</b> (8–15s p.i.)	Kontrastierung der zuführenden Arterie 10,6s ( $\pm 2,6$ s) p.i.	133	96
<b>Arterielle Phase</b> (15–20s p.i.)	radspeichenartige zentrifugale Auffüllung 12s ( $\pm 3$ s) p.i.	131	95
<b>Kapilläre Phase</b> (20–35s p.i.)	scharfe, intensive Tumorkontrastierung 21s ( $\pm 6$ s) p.i.	118	86
<b>Portalvenöse Phase</b> (30 – 90s p.i.)	Erreichen des Signalmaximums 34s ( $\pm 9$ s) p.i.	121	88



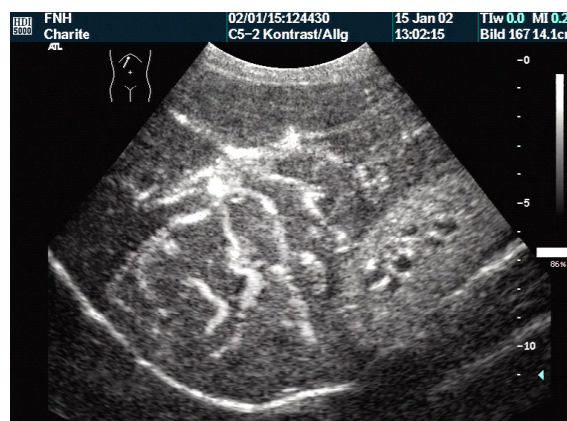
In **Tabelle 30** ist die Häufigkeit der Beobachtung charakteristischer Merkmale für die signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie der FNH wiedergegeben. Auffällig ist der frühe Beginn der Phasen, was aus den oben beschriebenen niedrigen Flußwiderständen in den Arterien der FNH resultiert. Besonders deutlich wird dies in der arteriellen Phase der Tumordurchblutung, die formal in die früharterielle Phase der Leberdurchblutung fällt.



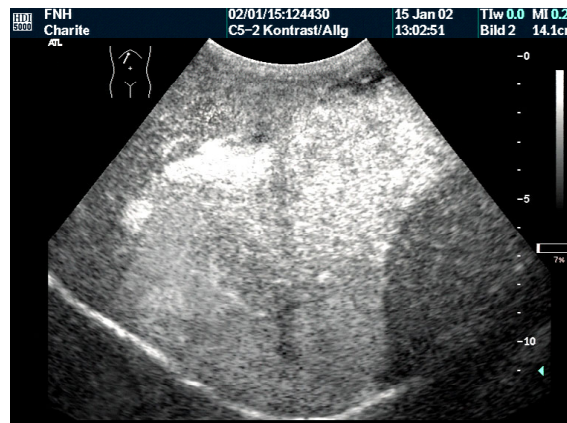
**Abb. 34: MRT einer FNH im rechten Leberlappen.**



**Abb. 35: Natives B-Bild der FNH aus Abb. 35.**



**Abb. 36: Kontrastdarstellung der FNH aus Abb. 35, Pulsinversion, Sonovue<sup>®</sup>, 15 Sek. p.i.**



**Abb. 37: Maximale Kontrastierung der FNH aus Abb. 35, Pulsinversion, Sonovue<sup>®</sup>, 51 Sek. p.i.**

#### **4.11. Zusammenfassende Bewertung des sonomorphologischen Erscheinungsbildes der FNH und Empfehlungen für die Diagnostik**

Charakteristisches sonomorphologisches Zeichen einer FNH ist der reflexogene zentrale Narbenstern. Die Echogenität der Läsion ist inhomogen angeordnet und je nach dem Fasergehalt der FNH und dem Fettgehalt der Leber variabel. Die FNH-Konturen sind meist scharf und blumenkohlartig lobuliert. Der Farbdoppler läßt regelmäßig die zuführende Arterie erkennen und zeigt einen gefäßreichen Herd. Dessen Arterien besitzen einen geringen Strömungswiderstand. Verkalkungen sind Raritäten, ebenso Einblutungen oder intranodale Aneurysmen. Der natürliche Verlauf der FNH ist durch eine progressive Verödung ihrer Arterien gekennzeichnet. Parallel dazu treten degenerative Schrumpfungsprozesse auf, die zur erschwerten Erkennbarkeit und Abgrenzung im Sonogramm führen.

Die sonographische Untersuchung mit Echosignalverstärkern läßt regelmäßig eine zentrifugale Signalanreicherung innerhalb radspeichenförmig angeordneter Gefäße erkennen. Darüberhinaus kommt es wegen des geringen Gefäßwiderstandes der Tumorarterien zur raschen und scharfen Demarkierung der Raumforderung. Neben der radspeichenartigen Gefäßarchitektur ist das Signalmaximum während der portalen Phase das wichtigste spezifische Zeichen im Kontrastverlauf der FNH, weil dadurch maligne Lebertumoren und das Leberzelladenom differenziert werden können.

Die FNH tritt häufig multipel angeordnet in Erscheinung und kann gleichzeitig mit Leberhämangiomen vorkommen. Ihr natürlicher Verlauf ist unkompliziert. Deshalb ist die Resektion bis auf sehr seltene Ausnahmen nicht gerechtfertigt. Nach Resektion einer FNH geben WEIMANN et al. (1997) die postoperative Morbidität mit 27,9% an. Eingeschlossen

sind hier Ereignisse wie postoperative Blutungen, Gallenachfluß, Pneumonie, Pleuraerguß und Wundinfektionen.

Der postoperative Verlauf ist nach OTT und HOHENBERGER (1998) durch im Mittel einen Tag Intensivverweildauer sowie 16 Tage stationärer Behandlung gekennzeichnet. Perioperative Letalität wird nicht beschrieben.

Wird die FNH bei Nachweis aller aufgeführten Kriterien der B-Bild-Morphologie und der Farb-Doppler-Sonographie als asymptomatischer Zufallsbefund entdeckt, ist bei fehlender Tumoranamnese keine weitere Diagnostik notwendig.

Die Forderung nach einer generellen histologischen Sicherung der FNH halten wir nicht mehr für zeitgemäß.

Bei positiver Anamnese bösartiger Neoplasien sollte zusätzlich die Choleszintigraphie zur Anwendung kommen. Alternativ zu diesem Verfahren oder bei unsicherem Szintigraphiebefund können durch erfahrene Untersucher die signalverstärkte Doppler-Sonographie unter 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging oder Pulsinversion oder ein MRT mit einem leberspezifischen Kontrastmittel durchgeführt werden.

Bestehen immer noch Zweifel an der Diagnose, ist die histologische Sicherung anzustreben. Als ultima ratio bleibt bei anhaltendem Malignitätsverdacht die Laparotomie (PAIN et al. 1991, PERTSCHY et al. 1994, OTT und HOHENBERGER 1998 u.a.).

CHERQUI et al. schlußfolgerten schon 1995, daß die Diagnose der FNH bildgebend auch ohne histologischen Nachweis zuverlässig zu stellen ist.

NUFER und Mitarbeiter empfahlen 1999 die Sonographie als Screeningmethode für den Nachweis von Leberraumforderungen. Die MRT sollte sich danach allerdings zur Artdiagnose der Läsion anschließen.

Nach WEIMANN et al. (1997) kann die Diagnostik der FNH mittels einer Kombination aus Sonographie, kontrastmittelgestützter CT und Choleszintigraphie erfolgen.

Wegen der Strahlenbelastung und der Treffsicherheit der MRT und der signalverstärkten Doppler-Sonographie spielt die Computertomographie unserer Meinung nach eine untergeordnete Rolle.

Nach Diagnosestellung wird von WEIMANN und Mitarbeitern eine regelmäßige sonographische Verlaufskontrolle der FNH gefordert.

Bei sicherer Diagnose fehlt dieser Empfehlung eine rationale medizinische Begründung. Andererseits wissen wir um die psychologische Wirkung regelmäßiger Verlaufskontrollen für die Mehrzahl der Patienten.

BAKER et al. (1994) geben die Kosten der bildgebenden Verfahren im Vergleich zur Sonographie folgendermaßen an: Szintigraphie doppelt, kontrastmittelverstärkte CT viermal, kontrastmittelverstärkte MRT 6,7mal und Angiographie 6,9mal so teuer.

Es war nicht Ziel dieser Dissertation, Aussagen zur sonographischen Differenzierung anderer Lebertumoren von der FNH zu treffen. Dazu wäre ein anderes Studiendesign notwendig gewesen.

## 5. Zusammenfassung

Nach retrospektiver Auswertung der Daten von 161 Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien zeigte sich, daß diese bevorzugt subkapsulär bzw. die Organkontur überschreitend in beiden Leberlappen vorkommen. Frauen sind bevorzugt betroffen. Die Diagnose wurde überwiegend im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt gestellt. Der Durchmesser der Herde lag im Mittel bei 6 cm. In einer Beobachtungszeit bis zu 12 Jahren trat bei der Hälfte der Fälle eine Größenregredienz ein. Ein Drittel veränderte seine Tumorabmessungen nicht, während bei 17% ein Wachstum der FNH zu verzeichnen war.

Im sonographischen Bild erschien die FNH lobuliert (94%) und scharf abgrenzbar (85%). In 96% der Fälle war ein zentraler Narbenstern nachzuweisen. Bei Verfettung des umgebenden Leberparenchyms zeigte sich die Raumforderung überwiegend reflexarm. Ein echoarmes Halo wurde in 22% beobachtet; intratumorale Verkalkungen traten in 15% der Fälle auf.

Im nativen Doppler erschien die FNH zu 97% als gefäßreicher Herd. Die Tumorarterien wiesen im Mittel einen geringen Widerstand ( $RI\ 0,42 \pm 0,11$ ) bei niedriger Pulsatilität auf ( $PI\ 0,57 \pm 0,20$ ). Die mittlere Differenz zwischen den RI der Tumorarterien und dem der Arteria hepatica communis betrug  $0,34 \pm 0,13$ .

In einer weiteren Studie wurde das Verhalten von 138 fokalen nodulären Hyperplasien unter Einsatz eines Echosignalverstärkers mit der Power-Doppler-Sonographie und 2<sup>nd</sup> Harmonic Imaging untersucht. Bei 26 Läsionen war die Diagnose der FNH von vornherein gesichert, 112 wurden prospektiv als Raumforderung unklarer Dignität untersucht.

Die retrospektive Untersuchung der fokalen nodulären Hyperplasien zeigte, dass ein charakteristischer Ablauf der Tumorkontrastierung auftritt. Entsprechend dem niedrigen Gefäßwiderstand begann der Mikroblasseneinstrom in die Läsion sehr frühzeitig. In der früharteriellen Phase kontrastierte sich das zuführende Gefäß mit zentrifugaler Auffüllung radspeichenartig angordneter Tumorarterien entlang der Narbensepten. In der Kapillarphase war die Läsion scharf und signalintensiv abzugrenzen. Das Kontrastierungsmaximum lag in der Portalphase. In der prospektiven Untersuchung von 112 unklaren Raumforderungen gelang die Diagnose der FNH nach diesen Kriterien in 94% der Fälle. In den übrigen 6% wurde zumindest eine bösartige Neubildung ausgeschlossen.

Die vorliegende Arbeit macht deutlich, daß die fokale noduläre Hyperplasie unter Einsatz eines Echosignalverstärkers sonographisch ausreichend sicher diagnostiziert werden kann.

Beim Nachweis der kontrastspezifischen Kriterien einer FNH ist die Biopsie nicht notwendig. Voraussetzung ist ein erfahrener Untersucher.

Neben weit geringerer Kosten bei einfacher Handhabung und vertretbarem technischen Aufwand stellt die Vermeidung der Strahlenbelastung durch CT oder Szintigraphie einen Gewinn für die Patienten dar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, daß ein abwartendes Verhalten bei einer FNH gerechtfertigt ist, da tumorbedingte Beschwerden selten und Komplikationen der Neoplasie rar sind. Zusätzlich kann in der zweiten Hälfte des Lebens von einer spontanen Regression der fokalen nodulären Hyperplasien ausgegangen werden.

## 6. Literatur

- Baum JK, Holtz F, Bookstein JJ, Klein EW. Possible association between benign Hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 27:926-9
- Bojar H, Petzinna D, Brotsch C, Staib W. Steroid receptor status of focal-nodular hyperplasia of the human liver. *Klein Wochenschr* 1984; 62(10):446-50
- Butron Vila MM, Haot J, Desmet VJ. Cholestatic features in focal nodular hyperplasia of the liver. *Liver* 1984; 4:387-95
- Caseiro-Alves F, Zins M, Mahfouz A-E, Rahmouni A, Vilgrain V, Menu Y, Mathieu D. Calcification in focal nodular hyperplasia: a new problem for differentiation from fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1996; 198(3):889-92
- Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau JM, Meignan M, Fagniez PL, Zafrani ES, Mathieu D, Dhumeaux D. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological and pathological correlations. *Hepatology* 1995; 22(6):1674-81
- Di Stasi M, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini E, Buscarini L. Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: an Ultrasound study. *J Clin Ultrasound* 1996; 24(7):345-350
- Dröge C, Löhlein D, Hausamen TU. Akute intrahepatische Blutung bei einem männlichen Patienten mit fokalnodulärer Hyperplasie. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(28-29):902-5
- Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *AMA Journal of diseases of children* 1955 Jul; 168-85
- Fischer HP, Lankes G. Morphologic correlation between liver epithelium and mesenchyme allows insight into histogenesis of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 60(6):373-80
- Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, Kage M, Kojiro M. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. *J Hepatol* 1998; 29(3):470-5
- Gaffey MJ, Iezzoni JC, Weiss LM. Clonal analysis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 1996; 148(4):1089-96

- Goldin RD, Rose DS. Focal nodular hyperplasia of the liver associated with intracranial vascular malformations. *Gut* 1990 May; *31*(5):554-5
- Gratz KF, Weimann A. Diagnostik von Lebertumoren - Wann ist die Szintigraphie von Bedeutung? *Zentralbl Chir* 1998; *123*(2):111-8
- Grazioli L, Morana G, Federle MP, Brancatelli G, Testoni M, Kirchin MA, Menni K, Olivetti L, Nicoli N, Procacci C. Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology* 2001; *221*(3):731-9
- Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, Bernardino ME, Luning M, Saini S, Mahfouz AE, Taupitz M, Wolf KJ. *Radiology* 1994; *190*(2):417-23
- Heinemann LAJ, Weimann A, Gerken G, Thiel C, Schlaud M, DoMinh T. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; *3*(4):194-200
- Heintz P, Ehrenheim C. Differenzierung fokaler Leberläsionen mit der kontrastmittelgestützten KST. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1989; *150*(3):297-306
- Hilfiker E, Vock P. Bildgebende Verfahren und Feinnadelpunktion bei fokalen Leberläsionen. *Ther Umsch* 1992; *49*(5):333-7
- Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. Histological typing of tumors of the liver. WHO Geneva 1978; 1994 Springer-Verlag Berlin-Heidelberg
- Kacl GM, Hagspiel KD, Marincek B. Focal nodular hyperplasia of the liver: serial MRI with Gd-DOTA, supermagnetic iron oxide, and Gd-EOB-DTPA. *Abdom Imaging* 1997; *22*:264-267
- Kreft B, Steudel A, Harder T, Bockisch A, Jakschik J. Qualitative und quantitative kernspintomographische Befunde der fokal nodulären Hyperplasie der Leber. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1990; *152*(6):649-53
- Kreitner KF, Thelen M, Schild H, Heintz A, Storkel S. Epidemiologische und klinische Aspekte der fokal-nodulären Hyperplasie der Leber. Eine Auswertung von 886 Fällen. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; *112*(22):891-6



- Kudo M, Tomita S, Tochio H, Kashida H, Hirasa M, Todo A. Hepatic focal nodular hyperplasia: specific findings at dynamic contrast-enhanced US with carbon dioxide microbubbles. *Radiology* 1991; *179*(2):377-82
- Kudo M, Tomita S, Minowa K, Tochio H, Shimada K, Mimura J, Okabe Y, Kashida H, Hirasa M, Todo A. Color Doppler flow imaging of hepatic focal nodular hyperplasia. *J Ultrasound Med* 1992; *11*(10):553-7
- Kudo M, Tomita S, Tochio H, Mimura J, Okabe Y, Kashida H, Hirasa M, Ibuki Y, Todo A. Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles (sonographic angiography): value in differential diagnosis of hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 1992; *158*(1):65-74
- Kurtaran A, Müller C, Novacek G, Kaserer K, Menten M, Raderer M, Pidlich J, Eibenbereger K, Angelbereger P, Virgolini I. Distinction between hepatic focal nodular hyperplasia and malignant liver lesions using technetium-99m-galactosyl neoglycoalbumin. *J Nucl Med* 1997; *38*(12):1912-5
- Lalonde L, Van Beers B, Trigaux JP, Delos M, Melange M, Pringot J. Focal nodular hyperplasia in association with spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt. *Gastrointest Radiol* 1992; *17*(2):154-6
- Lüning M, Koch M, Abet L, Wolff H, Wenig B, Buchali K, Schopke W, Schneider T, Muhler A, Rudolph B. Treffsicherheit bildgebender Verfahren (Sonographie, MRT, CT, Angio-CT, Nuklearmedizin) bei der Charakterisierung von Lebertumoren. *Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1991; *154*(4):398-406
- Majewski A, Gratz KF, Brolsch C, Gebel M. Sonographic pattern of focal nodular hyperplasia of the liver. *Eur J Radiol* 1984; *4*(1):52-7
- Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, Rahmouni A, Dhumeaux D. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998; *352*(9141):1679-80
- Matsuda Y, Yabuuchi I. Hepatic Tumors: US contrast enhancement with CO<sub>2</sub> microbubbles. *Radiology* 1986; *161*:701-5
- Nime F, Pickren JW, Vana J, Aronoff BL, Baker HW, Murphy GP. The histology of liver tumors in oral contraceptive users observed during a national survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *Cancer* 1979; *44*(4):1481-9

- Nisenbaum HL, Rowling SE. Ultrasound of focal hepatic lesions. *Semin Roentgenol.* 1995;30:324–346
- Nufer M, Stuckmann G, Decurtins M. Benigne Tumoren der Leber: Diagnostik und Therapie—eine Übersicht. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1999;129(35):1257-64
- Ott R, Hohenberger W. FNH und Leberzelladenom: Operation oder Beobachtung? *Zentralbl Chir* 1998; 123(2):145-53
- Pain JA, Gimson AE, Williams R, Howard ER. Focal nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. *Gut* 1991; 32(5):524-7
- Paley MR, Mergo PJ, Torres GM, Ros PR. Characterisation of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR imaging. *Am J Roentgenol* 2000; 175(1):159-63
- Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 1997; 26(4):891-5
- Pertschy J, Ruckert JC, Manger T. Diagnose und chirurgische Therapie benigner Lebertumoren. *Zentralbl Chir* 1994; 119(7):495-500
- Pirovino M, Triller J, Steffen R. Die fokale noduläre Hyperplasie der Leber. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117(31-32):1165-73
- Precetti-Morel S, Bellin MF, Ghebontni L, Zaim S, Opolon P, Poynard T, Mathurin P, Cluzel P. Focal nodular hyperplasia of the liver on ferumoxides-enhanced MR imaging: features on conventional spin-echo, fast spin-echo and gradient-echo pulse sequences. *Eur Radiol* 1999; 9(8):1535-42
- Rogers JV, Mack LA, Freeny PC, Johnson ML, Sones PJ. Hepatic focal nodular hyperplasia: angiography, CT, sonography, and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137(5):983-90
- Rummeny E, Weissleder R, Sironi S, Stark DD, Comptom CC, Hahn PF, Saini S, Wittenberg J, Ferrucci JT. Central scars in primary liver tumors: MR features, specificity and pathologic correlation. *Radiology* 1989; 171(2):323-6
- Russell WE, McGowan JA, Bucher NLR. Biological properties of a hepatocyte growth factor from rat platelets. *Journal of cellular Physiology* 1984; 119:193-7

- Sahani DV, O'Malley ME, Bhat S, Hahn PF, Saini S. Contrast-enhanced MRI of the liver with mangafodipir trisodium: imaging technique and results. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(2):216-22
- Schild H, Kreitner KF, Thelen M, Groninger J, Weber M, Borner N, Storkel J, Eissner D. Fokal-noduläre Hyperplasie der Leber bei 930 Patienten. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1987; 147(6):612-8
- Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Diseases of the liver. Lippincott, Williams & Wilkins Philadelphia 1999; Chap. 53
- Simmonds M. Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber. *Deutsches Archiv für klinische Medizin* 1884; 34:388-408
- Smith EH. Complications of percutaneous fine needle Biopsy. *Radiology* 1991; 178:253-8
- Strobel D, Krodel U, Martus P, Hahn EG, Becker D. Clinical Evaluation of Contrast-Enhanced Color Doppler Sonography in the Differential Diagnosis of Liver Tumors. *Journal of clinical Ultrasound* 2000; 28(1):1-13
- Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamazaki S, Takayama T, Hirohashi S, Shimamura Y, Takahashi A. Focal nodular hyperplasia of the liver: arterial angio-CT and microangiography. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16(2):212-5
- Tanasescu DE, Waxman AD, Hurvitz C. Scintigraphic findings mimicking focal nodular hyperplasia in a case of hepatoblastoma. *Clin Nucl Med* 1991; 16(4):236-8
- Tano et al. Possibility of differentiating small hyperechoic liver tumours using contrast-enhanced colour Doppler ultrasonography: a preliminary study. *Clinical Radiology* 1997; 52:41-5.
- Uggowitz MM, Kugler C, Machan L, Groll R, Stauber R, Mischinger HJ, Ratschek M, Fotter R. Power Doppler imaging and evaluation of resistive index in focal nodular hyperplasia of the liver. *Abdom Imaging* 1997; 22(3):268-73
- Uggowitz MM, Kugler C, Mischinger HJ, Groll R, Ruppert-Kohlmayr A, Preidler KW, Quehenberger F. Echo-enhanced Doppler sonography of focal nodular hyperplasia of the liver. *J Ultrasound Med* 1999; 18(7):445-51

- Van Eycken P, Sciote R, Callea F, Desmet VJ. A cytokeratin-immunohistochemical study of focal nodular hyperplasia of the liver: further evidence that ductular metaplasia of hepatocytes contributes to ductular „proliferation“. *Liver* 1989; *9*(6):372-7
- Velasquez G, Katkow H, Formanek A. Primary liver tumors in the pediatric age group: an angiographic challenge. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1979; *130*(4):408-17
- Veltri A, Capello S, Faissola B, Spalluto F, Farinet S, Grosso M. Dynamic contrast-enhanced ultrasound with carbon dioxide microbubbles as adjunct to arteriography of liver tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; *17*(3):133-7
- Wang LY, Wang JH, Lin ZY, Yu ML, Lu SN, Chuang WL, Chen SC, Hsieh MY, Tsai JF, Chang WY. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound. *Abdom Imaging* 1997; *22*(2):178-81
- Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; *5*(6):1194-2000
- Wedig MP, Altmann C. Hormonelle Kontrazeption und fokale noduläre Hyperplasien. *Zentralbl Gynakol* 1991; *113*(24):1399-402
- Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, Gratz KF, Prokop M, Maschek H, Tusch G, Pichlmayr R. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997; *21*(9):983-91
- Wermke W, Gassmann B. Tumordiagnostik der Leber mit Echosignalverstärker – Farbatlas. Berlin: Springer, 1998
- Wetzel E, Loose R, Georgi M. Nuklearmedizinische Differenzierung fokaler Läsionen der Leber. *Radiologe* 1988; *28*(8):370-3
- Zoller WG, Liess H. Fokalnoduläre Hyperplasie. 1994; *119*(15):570
- Zurbriggen S, Tuyen U. Angiographische Befunde bei fokaler nodulärer Hyperplasie der Leber. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1975; *122*(5):404-9

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. W. Wermke danke ich für die Überlassung des Themas und die Durchführung aller sonographischen Untersuchungen. Weiterhin danke ich ihm für die Hinweise, die Ultraschallabbildungen in dieser Arbeit sowie für die Korrekturen.

Die von ihm vermittelten Erkenntnisse gehen weit über den Rahmen dieser Dissertationsschrift hinaus.

Allen Schwestern und Ärzten seiner Ultraschallabteilung sei für die Unterstützung und die aufmunternden Worte gedankt.

Herzlich danke ich Frau Dr. sc. med. K. Sydow für die Durchführung der Choleszintigraphien, den Mitarbeitern des Instituts für Röntendiagnostik der Charité, insbesondere Herrn Prof. Dr. Hamm und Herrn OA Dr. Taupitz, sowie Herrn Prof. Dr. Lünig und seinen Mitarbeitern in der Röntgenpraxis in Berlin-Lichtenberg für die Ergebnisse von MRT- und CT-Untersuchungen und den Ärzten des Pathologischen Institutes der Charité für die histologischen Ergebnisse.

Ich bedanke mich bei allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt und mir immer wieder zugehört und geholfen haben. Allen voran Steffi.

Rico hat in besonders spannenden Momenten die Daten dieser Arbeit von zerstörten Festplatten gerettet.

Die entscheidenden Erklärungen hinsichtlich statistischer Analysen gab selbstlos Herr Prof. Dr. Hufnagel.

Thomas, danke, daß wir es gemeinsam geschafft haben.

## **Publikationen**

Schade T, Rickes S, Wermke Th, Lochs H, Wermke W. Contrast behaviour of focal nodular hyperplasia of the liver in echo-enhanced Power-Doppler sonography and 2nd Harmonic Imaging. Gastroenterology 2001; 120 (suppl. 1): A-610.

Schade T, Rickes S, Wermke Th, Lochs H, Wermke W. Größenverlauf von fokalen nodulären Hyperplasien der Leber. Z Gastroenterol 2000, 39: A156

Wermke Th, Rickes S, Schade T, Neye H, Ocran K, Lochs H, Wermke W. Contrast behaviour of liver hemangiomas in echo-enhanced Power-Doppler sonography with 2nd Harmonic Imaging. Gastroenterology 2001; 120 (suppl. 1): A-610.

Wermke Th, Rickes St, Schade T, Lochs H, Wermke W. Kontrastverhalten von Leberhämangiomen in der echosignalverstärkten Power-Dopplersonographie unter 2nd Harmonic Imaging. Med Klin 2001; 96: A P-069 (suppl.1)

Wermke Th, Rickes S, Schade T, Lochs H, Wermke W. Kontrastverhalten von Leberhämangiomen in der echosignalverstärkten Power-Dopplersonographie unter 2nd Harmonic Imaging. Z Gastroenterol 2000, 39: A155

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

.....

Tobias Schade